

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a que notifiquen las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADYNOVI 250 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable
ADYNOVI 500 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable
ADYNOVI 1 000 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable
ADYNOVI 2 000 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable
ADYNOVI 3 000 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

ADYNOVI 250 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene nominalmente 250 UI de factor VIII humano de coagulación (ADNr), ruriotocog alfa pegol, correspondiente a una concentración de 50 UI/ml tras su reconstitución con 5 ml de disolvente.

ADYNOVI 500 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene nominalmente 500 UI de factor VIII humano de coagulación (ADNr), ruriotocog alfa pegol, correspondiente a una concentración de 100 UI/ml tras su reconstitución con 5 ml de disolvente.

ADYNOVI 1 000 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene nominalmente 1 000 UI de factor VIII humano de coagulación (ADNr), ruriotocog alfa pegol, correspondiente a una concentración de 200 UI/ml tras su reconstitución con 5 ml de disolvente.

ADYNOVI 2 000 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene nominalmente 2 000 UI de factor VIII humano de coagulación (ADNr), ruriotocog alfa pegol, correspondiente a una concentración de 400 UI/ml tras su reconstitución con 5 ml de disolvente.

ADYNOVI 3 000 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene nominalmente 3 000 UI de factor VIII humano de coagulación (ADNr), ruriotocog alfa pegol, correspondiente a una concentración de 600 UI/ml tras su reconstitución con 5 ml de disolvente.

La potencia (Unidades internacionales) se determina utilizando el método cromogénico. La actividad específica de ADYNOVI es de forma aproximada 3800-6000 UI/mg de proteína.

Ruriotocog alfa pegol (factor VIII de coagulación humano PEGilado [ADNr]) es una proteína que tiene 2332 aminoácidos con un peso molecular de aproximadamente 280 kDa, conjugada con un polietilenglicol (PEG) de 20 kDa. Se produce mediante tecnología de ADN recombinante en una línea celular de células de ovario de hámster chino (CHO, por sus siglas en inglés).

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada vial de polvo contiene 0,45 mmol (10 mg) de sodio, ver sección 4.4.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable (polvo para solución inyectable).

Polvo: polvo desmenuzable de color blanco a blanquecino.

Disolvente: solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes de 12 años o mayores con hemofilia A (déficit congénito de factor VIII).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Pacientes no tratados previamente

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de ADYNOVI en pacientes no tratados previamente. No se dispone de datos.

Control del tratamiento

Durante el tratamiento, se recomienda un control adecuado de los niveles de factor VIII para determinar la dosis a administrar y la frecuencia con la que se van a repetir las perfusiones. La respuesta individual de los pacientes al factor VIII puede variar y presentar semividas y recuperaciones diferentes. La dosis basada en el peso corporal puede requerir ajustes en los pacientes con sobrepeso o con peso más bajo del normal. En concreto, en el caso de las intervenciones de cirugía mayor, es indispensable controlar con precisión el tratamiento de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad del factor VIII plasmático).

Un estudio de campo ha indicado que los niveles plasmáticos de factor VIII se pueden controlar mediante una prueba con sustrato cromogénico o una prueba de coagulación de una fase utilizadas de forma habitual en los laboratorios clínicos.

Posología

La dosis y la duración del tratamiento de sustitución dependen de la gravedad del déficit de factor VIII, de la localización y la extensión del sangrado y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades internacionales (UI), que se relaciona con el patrón concentrado vigente de la OMS (Organización Mundial de la Salud) para los productos de factor VIII. La actividad de factor VIII en plasma se expresa como porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o preferiblemente en Unidades internacionales (respecto a un patrón internacional para el factor VIII en plasma).

Una Unidad internacional (UI) de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII existente en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis de factor VIII requerida se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad de factor VIII del plasma en 2 UI/dl. La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Unidades internacionales necesarias (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado de factor VIII (\%)} \times 0,5$$

La cantidad a administrar y la frecuencia de la administración deben estar siempre orientadas a la eficacia clínica en cada caso individual.

En el caso de los episodios de sangrado siguientes, la actividad de factor VIII no debe ser inferior al nivel plasmático de actividad indicado (en % de la normalidad o UI/dl) en el periodo correspondiente.

La siguiente tabla, Tabla 1, se puede utilizar como guía posológica en cirugía y en los episodios de sangrado:

Tabla 1: Guía posológica en episodios de sangrado y cirugía

Grado de sangrado/tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (% o UI/dl)	Frecuencia de las dosis (horas)/duración del tratamiento (días)
Hemorragia Hemartrosis incipiente o sangrado muscular u oral.	20 – 40	Repetir las inyecciones cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio de sangrado se haya resuelto, en función del dolor, o hasta que se produzca la cicatrización.
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30 – 60	Repetir las inyecciones cada 12 a 24 horas durante 3–4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda se hayan resuelto.
Hemorragias potencialmente mortales.	60 – 100	Repetir las inyecciones cada 8 a 24 horas hasta que el riesgo desaparezca.
Cirugía <i>Menor</i> Incluyendo extracción dental	30 – 60	Cada 24 horas al menos 1 día, hasta que se produzca la cicatrización.
<i>Mayor</i>	80 – 100 (pre y posoperatorio)	Repetir las inyecciones cada 8 a 24 horas hasta que la herida cicatrice de forma adecuada y después continuar el tratamiento al menos otros 7 días para mantener una actividad de factor VIII del 30 % al 60 % (UI/dl).

Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo, la dosis recomendada es de 40 a 50 UI de ADYNOVI por kg de peso corporal dos veces a la semana a intervalos de 3 a 4 días. Los ajustes de las dosis y los intervalos de administración se pueden considerar basados en los niveles de factor VIII obtenidos y en la tendencia hemorrágica individual (ver secciones 5.1, 5.2).

Población pediátrica

La posología del tratamiento a demanda en los pacientes pediátricos (12 a 18 años de edad) es la misma que para los pacientes adultos. El tratamiento profiláctico para pacientes de 12 a <18 años es el mismo que para los pacientes adultos. Los datos actualmente disponibles en pacientes menores de 12 años se describen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2. Los ajustes de las dosis y los intervalos de administración se pueden considerar basados en los niveles de factor VIII obtenidos y en la tendencia hemorrágica individual (ver secciones 5.1, 5.2).

Forma de administración

ADYNOVI se debe administrar por vía intravenosa.

La velocidad de administración se debe determinar para asegurar la comodidad del paciente, hasta un máximo de 10 ml/min.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a la molécula original octocog alfa o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Reacción alérgica conocida a la proteína de ratón o hámster.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, incluida la anafilaxia, con ADYNOVI. El medicamento contiene trazas de proteínas de ratón y hámster. Se debe informar a los pacientes que, en caso de que aparezcan síntomas de hipersensibilidad, deben interrumpir el tratamiento de forma inmediata y consultar con su médico. Se debe informar a los pacientes de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, tales como habón urticarial, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancia, hipotensión y anafilaxia.

En caso de que se produzca un shock, se debe aplicar el tratamiento médico habitual para el shock.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores son, de forma habitual, inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidor se relaciona con la gravedad de la enfermedad, así como el grado de exposición al factor VIII, siendo mayor en los primeros 50 días de exposición, pero continúa durante toda la vida, aunque el riesgo es poco común.

La importancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidor, un título bajo entraña un menor riesgo de obtener una respuesta clínica insuficiente que un título alto de inhibidores.

En general, en todos los pacientes tratados con productos de factor VIII de coagulación se debe controlar de forma cuidadosa la aparición de inhibidores mediante la realización de observaciones clínicas y de las pruebas de laboratorio adecuadas. Si no se obtienen los niveles de actividad de factor VIII en plasma esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se debe realizar una prueba de detección de inhibidor de factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, el tratamiento con factor VIII puede no ser efectivo y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El manejo de estos pacientes debe ser dirigido por médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

Inducción de inmunotolerancia (ITI, por sus siglas en inglés)

No hay datos clínicos disponibles del uso de ADYNOVI en la ITI.

Acontecimientos cardiovasculares

En los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, el tratamiento de sustitución con factor VIII puede aumentar dicho riesgo.

Complicaciones del tratamiento relacionadas con el catéter

Si es necesario utilizar un dispositivo de acceso venoso central (CVAD, por sus siglas en inglés), se debe considerar el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD incluidas infecciones locales, bacteriemia y trombosis en la zona del catéter.

Consideraciones relativas al excipiente

Este medicamento contiene hasta 12,42 mg de sodio por vial, equivalente al 0,62 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto. Dependiendo del peso corporal y de la posología, el paciente podría recibir más de un vial. Esto debe ser tenido en cuenta por los pacientes que siguen una dieta controlada de sodio.

Se recomienda de forma encarecida que cada vez que se administre ADYNOVI a un paciente, se registre el nombre y el número de lote del producto para mantener una trazabilidad entre el paciente y el lote del medicamento.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones descritas se aplican tanto a adultos como a niños.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han notificado interacciones de medicamentos de factor VIII humano de coagulación (rDNA) con otros medicamentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han realizado estudios de reproducción en animales con factor VIII. Dados los raros casos de hemofilia A en mujeres, no se dispone de experiencia relacionada con el uso de factor VIII durante el embarazo y el periodo de lactancia. Por tanto, solo se debe utilizar factor VIII durante el embarazo y la lactancia si está claramente indicado.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ADYNOVI sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Rara vez se han observado casos de hipersensibilidad o reacciones alérgicas, (que pueden incluir angioedema, ardor y picor en el lugar de inyección, escalofrío, rubefacción, urticaria generalizada, cefalea, habón urticarial, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, cosquilleo, vómitos, sibilancia), que en algunos casos pueden evolucionar hasta anafilaxia grave (incluido el shock).

En los pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido ADYNOVI, se pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si aparecen dichos inhibidores, este trastorno se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia (ver sección 5.1).

Tabla de reacciones adversas

La seguridad de ADYNOVI se evaluó en 365 pacientes con hemofilia A grave (factor VIII inferior al 1 % de la normalidad) previamente tratados, que recibieron al menos una dosis de ADYNOVI en 6 ensayos clínicos abiertos, multicéntricos, y prospectivos ya finalizados y 1 ensayo clínico en curso.

La tabla que figura a continuación sigue la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (clasificación por órganos y sistemas y nivel del término preferente)

Las frecuencias se han evaluado utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2: Reacciones adversas notificadas para ADYNOVI

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del factor VIII	Poco frecuentes (PTP)*
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Poco frecuentes
	Reacción anafiláctica**	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuentes
	Mareo	Frecuentes
Trastornos oculares	Hiperemia ocular	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Rubefacción	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Frecuentes
	Náuseas	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Frecuentes
	Erupción pruriginosa	Poco frecuente
	Urticaria	Frecuentes
Exploraciones complementarias	Recuento elevado de eosinófilos	Poco frecuentes

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Reacción relacionada con la perfusión	Poco frecuentes
<p>* La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de factor VIII que incluyeron a pacientes con hemofilia A grave. PTPs = pacientes tratados previamente. Las frecuencias indicadas se han calculado utilizando todos los acontecimientos adversos, tanto los relacionados como los no relacionados. ** Reacción adversa identificada en la vigilancia posterior a la comercialización.</p>		

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipersensibilidad

La reacción de hipersensibilidad observada fue una erupción leve, pasajera y sin gravedad que se produjo en un paciente de 2 años de edad que había presentado una erupción durante el anterior tratamiento con ADYNOVI.

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en los niños sean los mismos que en los adultos. La seguridad de ADYNOVI se evaluó en 38 sujetos < 6 años y 34 sujetos de entre 6 y < 12 años con un total acumulado de 2880 días de exposición (DE) y 2975 DE, respectivamente. La edad promedio (DT) fue de 3,3 (1,55) y 8,1 (1,92) años, respectivamente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

No se han notificado síntomas de sobredosis con el factor VIII de coagulación recombinante.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos, factor VIII de coagulación, código ATC: B02BD02.

El complejo factor VIII/factor Von Willebrand consta de dos moléculas (factor VIII y factor Von Willebrand) con diferentes funciones fisiológicas. Cuando se perfunde a un paciente hemofílico, el factor VIII se une al factor de Von Willebrand en la circulación del paciente. El factor VIII activado actúa como un cofactor del factor IX activado, acelerando la conversión del factor X a factor X activado. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. Seguidamente, la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina y se puede formar un coágulo. La hemofilia A es un trastorno hereditario de la coagulación sanguínea ligado al sexo y producido por la disminución de los niveles de factor VIII:C que da como resultado una hemorragia profusa en las articulaciones, músculos u órganos internos, bien de forma espontánea o bien como resultado de un traumatismo accidental o quirúrgico. Mediante el tratamiento de sustitución, los niveles plasmáticos de factor VIII aumentan,

consiguiendo una corrección temporal de la deficiencia de factor y una corrección de las diátesis hemorrágicas.

Rurioctog alfa pegol, es un factor VIII humano recombinante pegilado, con una semivida extendida. Rurioctog alfa pegol es un conjugado covalente de octocog alfa compuesto por 2.332 aminoácidos con reactivo polietilenglicol (PEG) (PM: 20 kDa). La actividad terapéutica del ruriotocog alfa pegol se deriva de octocog alfa, que se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante a partir de una línea celular de ovarios de hámster chino. A continuación, octocog alfa se conjuga de manera covalente con el reactivo PEG. La porción de PEG se conjuga con octocog alfa para aumentar la semivida plasmática.

Eficacia clínica y seguridad

La seguridad, eficacia y farmacocinética de ADYNOVI se evaluaron en un ensayo clínico prospectivo, pivotal, multicéntrico y abierto, en el que se comparó la eficacia de un tratamiento profiláctico administrado dos veces a la semana con un tratamiento a demanda, y se determinó la eficacia hemostática en el tratamiento de los episodios de sangrado. Un total de 137 pacientes varones (de 12 a 65 años de edad) con hemofilia A grave tratados previamente recibieron al menos una perfusión con ADYNOVI. Veinticinco de los 137 sujetos eran adolescentes (entre 12 y menos de 18 años de edad).

Immunogenicidad

Ninguno de los sujetos que participaron en uno o varios de los 6 ensayos clínicos finalizados con pacientes tratados previamente (PTPs) desarrolló anticuerpos neutralizantes (inhibidores) persistentes frente al factor VIII de $\geq 0,6$ UB/ml (basado en la modificación de Nijmegen del ensayo de Bethesda). Un paciente desarrolló un inhibidor transitorio del factor VIII al límite mínimo de positividad (0,6 UB) durante la profilaxis personalizada con un objetivo del nivel de factor VIII de 8-12 %.

Procedente de un estudio en curso en pacientes no tratados previamente con edad < 6 años con hemofilia A grave, se recibieron informes preliminares de 9 casos de desarrollo de inhibidor frente al factor VIII asociado al tratamiento con ADYNOVI.

Tratamiento profiláctico

Los sujetos recibieron tratamiento profiláctico ($n = 120$) con ADYNOVI en una dosis de 40-50 UI por kg dos veces a la semana o tratamiento a demanda ($n = 17$) con ADYNOVI en una dosis de 10-60 UI por kg durante un periodo de 6 meses. La mediana del intervalo de administración fue de 3,6 días y la dosis promedio (DT) fue de 48,7 (4,4) UI/kg. Ciento dieciocho de 120 (98 %) sujetos con profilaxis continuaron con la pauta de inicio recomendada sin ajuste de la dosis, y 2 sujetos aumentaron su dosis a 60 UI/kg durante la profilaxis debido a un sangrado en las articulaciones afectadas.

En la población por protocolo, es decir, la que recibió la dosis de acuerdo con los requisitos de dosificación específicos del protocolo, un total de 101 sujetos recibieron tratamiento dos veces a la semana en el grupo con profilaxis y 17 sujetos recibieron tratamiento episódico en el grupo con tratamiento a demanda. La mediana de la tasa anualizada de sangrado (ABR, por sus siglas en inglés) en el grupo con tratamiento a demanda fue de 41,5 frente al 1,9 del grupo con tratamiento profiláctico dos veces a la semana. La mediana de ABR articular (Q1 ; Q3) en el grupo con tratamiento a demanda fue de 38,1 (24,5-44,6) frente a 0,0 (0,0-2,0) durante la profilaxis, y la mediana de ABR espontánea fue de 21,6 (11,2-33,2) en el grupo con tratamiento a demanda frente a 0,0 (0,0-2,2) durante la profilaxis. Los resultados de la población del análisis completo fueron similares a los de la población por protocolo. Cabe destacar que la ABR no es comparable entre diferentes concentrados de factor y entre diferentes ensayos clínicos.

Cuarenta de 101 sujetos (40 %) no sufrieron episodios de sangrado, 58 de 101 sujetos (57 %) no sufrieron episodios de sangrado articular y 58 de 101 sujetos (57 %) no sufrieron episodios de sangrado espontáneos en el grupo con profilaxis. Todos los sujetos del grupo con tratamiento a

demanda sufrieron algún episodio de sangrado, incluidos los episodios de sangrado articular o espontáneo.

Tratamiento de los episodios de sangrado

En la población por protocolo se trataron un total de 518 episodios de sangrado con ADYNOVI. De ellos, 361 episodios de sangrado (n = 17 sujetos) se produjeron en el grupo con tratamiento a demanda y 157 (n = 61 sujetos) se produjeron en el grupo con profilaxis. La mediana de dosis por perfusión para tratar todos los episodios de sangrado en la población por protocolo fue de 32,0 (rango intercuartílico [RIC]: 21,5) UI por kg. En total, el 95,9 % de los episodios de sangrado se detuvo con 1 o 2 perfusiones y el 85,5 % se detuvo con solo 1 perfusión. En el 96,1 % de los 518 episodios de sangrado, la respuesta al tratamiento con ADYNOVI se calificó como excelente (alivio total del dolor y desaparición de signos objetivos de sangrado tras una única perfusión) o buena (alivio manifiesto del dolor y/o mejoría de los signos de sangrado tras una única perfusión).

Población pediátrica < 12 años de edad

En el estudio pediátrico se trató a un total de 66 pacientes con hemofilia A tratados previamente (32 sujetos < 6 años y 34 sujetos de entre 6 y < 12 años). La pauta profiláctica fue de 40-60 UI/kg de ADYNOVI dos veces a la semana. La mediana de dosis (DT) fue de 54,3 (6,3) UI/kg y la mediana de frecuencia de las perfusiones por semana fue de 1,87. La mediana de ABR global fue de 2,0 (RIC: 3,9) para los 65 sujetos de la población por protocolo y las medianas de ABR para los episodios de sangrado espontáneo y sangrado articular fueron ambas de 0 (RIC: 1,9). Veinticuatro de los 65 sujetos (37 %) no sufrieron episodios de sangrado, 47 de los 65 sujetos (72 %) no sufrieron episodios de sangrado articular y 43 de los 65 sujetos (66 %) no sufrieron episodios de sangrado espontáneos durante la profilaxis.

De los 70 episodios de sangrado observados en el estudio pediátrico, el 82,9 % se detuvo con 1 perfusión y el 91,4 % se detuvo con 1 o 2 perfusiones. La detención del sangrado se calificó como excelente (alivio total del dolor y desaparición de signos objetivos de sangrado tras una única perfusión) o buena (alivio manifiesto del dolor y/o mejoría de los signos de sangrado tras una única perfusión) en 63 de los 70 (90,0 %) de los episodios de sangrado.

Tratamiento perioperatorio (profilaxis quirúrgica)

En el estudio de cirugía se realizaron y evaluaron un total de 21 intervenciones de cirugía mayor y 5 intervenciones de cirugía menor adicionales en 21 sujetos particulares. En el caso de las intervenciones de cirugía mayor, la dosis de carga preoperatoria osciló entre 36 UI/kg y 109 UI/kg (mediana: 63 UI/kg); y la dosis posoperatoria total osciló entre 186 UI/kg y 1320 UI/kg (mediana: 490 UI/kg). La mediana de dosis total para las intervenciones de cirugía mayor fue de 553 UI/kg (intervalo: 248-1394 UI/kg) y la mediana de dosis total para las intervenciones de cirugía menor fue de 106 UI/kg (intervalo: 76-132 UI/kg).

La eficacia hemostática perioperatoria se calificó como excelente (la pérdida de sangre fue igual o inferior a la esperada para el mismo tipo de intervención en un paciente no hemofílico y las cantidades de hemoderivados necesarias para las transfusiones fueron similares o inferiores a las esperadas en la población no hemofílica) para los 26 procedimientos (21 mayores, 5 menores). La mediana (RIC) observada en la pérdida de sangre intraoperatoria (n = 14) fue de 10,0 (20,0) ml frente al promedio esperado de pérdida de sangre (n = 14) de 150,0 (140,0) ml para las intervenciones de cirugía ortopédica mayor.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con ADYNOVI en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento del déficit congénito de factor VIII (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Tratamiento profiláctico a largo plazo en sujetos pediátricos y adultos

La seguridad y eficacia a largo plazo de ADYNOVI en profilaxis y en el tratamiento de los episodios de sangrado fueron evaluadas en 216 pacientes PTPs adultos y pediátricos con hemofilia A grave que habían participado anteriormente en otros estudios sobre ADYNOVI o sin exposición previa a ADYNOVI. En la población tratada, se administró a los sujetos dos veces a la semana una dosis fija de 40 a 50 UI/kg si su edad era ≥ 12 años o de 40 a 60 UI/kg si su edad era < 12 años. La dosis se ajustó aumentándola hasta 80 UI/kg dos veces a la semana si era necesario para mantener niveles valle de factor VIII > 1 %. En los sujetos que se optó por una pauta profiláctica personalizada (ajustada según la farmacocinética) recibieron dosis de hasta 80 UI/kg por perfusión que tenían como objetivo niveles valle de factor VIII ≥ 3 % al menos dos veces a la semana. La ABR por pauta profiláctica, lugar de sangrado y etiología se indican en la Tabla 3.

Tabla 3: Tasa anualizada de sangrado (ABR) por pauta profiláctica (población ITT)

Etiología del lugar de sangrado	Dos veces a la semana (N = 186)	Cada 5 días (N = 56)	Cada 7 días (N = 15)	Ajustada según la FC ^a (N = 25)
	Media [Estimación puntual; intervalo de confianza del 95 %]			
Global	2,2 [1,85-2,69]	2,1 [1,54-2,86]	2,7 [1,44-5,20]	2,6 [1,70-4,08]
Articular	1,2 [0,96-1,58]	1,1 [0,81-1,55]	2,0 [0,90-4,62]	1,4 [0,91-2,17]
Espontánea	1,2 [0,92-1,56]	1,3 [0,87-2,01]	1,8 [0,78-4,06]	1,0 [0,54-1,71]

Las estimaciones puntuales y los intervalos de confianza del 95 % se obtuvieron de un modelo lineal generalizado ajustado mediante una distribución binomial negativa con una función de enlace logarítmica.
Los sujetos que recibieron dosis según varias pautas se incluyeron en los resúmenes de las diferentes pautas.
Incluye a todos los sujetos del estudio (sujetos adultos y pediátricos < 18 años) Para la dosificación dos veces a la semana y ajustada según la FC no se incluyeron sujetos < 12 años en la dosificación de cada 5 y 7 días.
ITT: Intención de tratar N = Número de sujetos incluidos en el análisis FC: Farmacocinética
^a *Objetivo de niveles valle de actividad del factor VIII ≥ 3 % del normal*

Cabe señalar que la ABR no es comparable entre los diferentes concentrados de factor y entre los diferentes ensayos clínicos.

La eficacia hemostática a largo plazo se evaluó en 910 episodios de sangrado tratados con ADYNOVI y se calificó como excelente o buena en el 88,5 % de los episodios de sangrado. En las distintas categorías de edades y tanto para la pauta de dosis fija como de pauta posológica ajustada según la farmacocinética, > 85 % de los tratamientos del sangrado se calificaron como excelentes o buenos. La mayoría de los episodios de sangrado se trataron con una (74,0 %) o dos (15,4 %) perfusiones.

Ensayo clínico PROPEL de profilaxis personalizada en sujetos adolescentes y adultos

La seguridad y eficacia de ADYNOVI se evaluaron en un estudio abierto, multicéntrico, aleatorizado y prospectivo en 121 (115 aleatorizados) PTPs adolescentes (de 12 a 18 años) y adultos con hemofilia A grave durante un periodo de tratamiento de 12 meses. El estudio comparó 2 pautas de posología profiláctica de ADYNOVI guiada por farmacocinética que tenían como objetivo niveles valle de factor VIII de 1-3 % dos veces a la semana (N = 57) o de 8-12 % con dosis en días alternos (N = 58), evaluando las proporciones de sujetos que lograron una ABR total de 0 en el segundo periodo de estudio de 6 meses.

Las dosis profilácticas medias administradas en los brazos con niveles valle de 1-3 % y 8-12 % fueron de 3866,1 UI/kg por año [media (DT) perfusiones/semana = 2,3 (0,58)] y 7532,8 UI/kg por año [(media (DT) perfusiones/semana = 3,6 (1,18)], respectivamente. Tras el ajuste de la dosis durante el primer periodo de profilaxis de 6 meses, la mediana de los niveles valle en el segundo periodo de 6 meses (según el método coagulativo en una fase y calculados al final del intervalo de perfusión planificado) osciló entre 2,10 UI/dl y 3,00 UI/dl en el brazo con un nivel valle de 1-3 % y entre 10,70 UI/dl y 11,70 UI/dl en el brazo con un nivel valle de 8-12 %, lo que demuestra que la posología con las 2 pautas de profilaxis fue adecuada en general para alcanzar y mantener los niveles valle de factor VIII deseados.

La variable primaria del estudio, proporción de sujetos que tuvieron una ABR total de 0 durante el segundo periodo de 6 meses, no se alcanzó en la población de pacientes ITT ($p = 0,0545$) pero se alcanzó en la población por protocolo ($p = 0,0154$). Las proporciones de sujetos aleatorizados con ABR totales, ABR espontáneas y tasas anualizadas de sangrado articular espontáneo (AJBRs) de 0 durante el segundo periodo de estudio de 6 meses en la población por protocolo se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4: Tasa anualizada de sangrado (ABR) de 0, segundo periodo de estudio de 6 meses

	Proporción de sujetos sin sangrados en 6 meses [Estimación puntual; intervalo de confianza del 95 %]	
	Población ITT	
	Nivel valle de 1-3 % (N = 57)	Nivel valle de 8-12% (N = 58)
ABR total de 0	0,421 [0,292; 0,549]	0,621 [0,491; 0,750]
ABR espontánea de 0	0,596 [0,469; 0,724]	0,760 [0,645; 0,875]
AJBR espontánea de 0	0,649 [0,525; 0,773]	0,850 [0,753; 0,947]
<i>ABR = Tasa anualizada de sangrado. AJBR = Tasa anualizada de sangrado articular. La tasa anualizada de sangrado se determina dividiendo el número de sangrados por el periodo de observación en años.</i>		
	Proporción de sujetos sin sangrados en 6 meses [Estimación puntual; intervalo de confianza del 95 %]	
	Población por protocolo	
	Nivel valle de 1-3 % (N = 52)	Nivel valle de 8-12% (N = 43)
ABR total de 0	0,404 [0,270; 0,549]	0,674 [0,515; 0,809]
ABR espontánea de 0	0,596 [0,451; 0,730]	0,814 [0,666; 0,916]
AJBR espontánea de 0	0,654 [0,509; 0,780]	0,907 [0,779; 0,974]
<i>ABR = Tasa anualizada de sangrado. AJBR = Tasa anualizada de sangrado articular. Población por protocolo = todos los sujetos que completaron el segundo periodo de tratamiento profiláctico de 6 meses y no tuvieron ninguna desviación mayor respecto al protocolo que afectara a los resultados del estudio. La tasa anualizada de sangrado se determina dividiendo el número de sangrados por el periodo de observación en años.</i>		

Cabe señalar que la ABR no es comparable entre los diferentes concentrados de factor y entre los diferentes ensayos clínicos.

Las ABR totales, ABR espontáneas y AJBR espontáneas durante el segundo periodo de estudio de 6 meses se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5: Tasa anualizada de sangrado (ABR), segundo periodo de estudio de 6 meses

	(Población ITT)			
	Nivel valle de 1-3 % (N = 57)		Nivel valle de 8-12% (N = 53)	
	Mediana	Media (DT)	Mediana	Media (DT)
ABR total	2,0	3,6 (7,5)	0,0	1,6 (3,4)
ABR espontánea	0,0	2,5 (6,6)	0,0	0,7 (1,7)
AJBR espontánea	0,0	2,0 (6,4)	0,0	0,5 (1,7)
<i>ABR = Tasa anualizada de sangrado. AJBR = Tasa anualizada de sangrado articular. La tasa anualizada de sangrado se determina dividiendo el número de sangrados por el periodo de observación en años.</i>				
	Población por protocolo			
	Nivel valle de 1-3 % (N = 52)		Nivel valle de 8-12% (N = 43)	
	Mediana	Media (DT)	Mediana	Media (DT)
ABR total	2,0	2,4 (3,2)	0,0	2,1 (4,2)
ABR espontánea	0,0	1,6 (2,6)	0,0	0,8 (2,4)
AJBR espontánea	0,0	1,0 (1,8)	0,0	0,7 (2,2)
<i>ABR = Tasa anualizada de sangrado. AJBR = Tasa anualizada de sangrado articular. Población por protocolo = todos los sujetos que completaron el segundo periodo de tratamiento profiláctico de 6 meses y no tuvieron ninguna desviación mayor respecto al protocolo que afectara a los resultados del estudio. La tasa anualizada de sangrado se determina dividiendo el número de sangrados por el periodo de observación en años.</i>				

Se trataron con ADYNOVI un total de 242 episodios de sangrado en 66 sujetos; 155 sangrados en 40 sujetos en el brazo con un nivel valle de 1-3 % y 87 sangrados en 26 sujetos en el brazo con un nivel valle de 8-12 %. La mayoría de los sangrados (86,0 %, 208/242) se trataron con 1 o 2 perfusiones; y el tratamiento del sangrado cuando se resolvió el episodio de sangrado se calificó como excelente o bueno en el 84,7 % (205/242) de los sangrados.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética (FC) de ADYNOVI se evaluó en un estudio con grupos cruzados con octocog alfa en 26 sujetos (18 adultos y 8 adolescentes) y en 22 sujetos (16 adultos y 6 adolescentes) a los 6 meses de tratamiento con ADYNOVI. La actividad del factor VIII plasmático se determinó mediante la prueba de coagulación de una fase y la prueba cromogénica.

ADYNOVI posee una semivida extendida entre 1,4 y 1,5 veces mayor que el factor VIII humano de coagulación, recombinante (octocog alfa) en la población adolescente y adulta, según lo determinado en la prueba de coagulación de una fase y en la prueba cromogénica, respectivamente. Además, se observaron un aumento en el AUC y un descenso en el aclaramiento, comparado con la molécula original octocog alfa. La recuperación incremental fue similar con ambos medicamentos. El cambio en los parámetros FC fue similar en las poblaciones adolescente y adulta, y entre las pruebas de coagulación de una fase y las pruebas con sustrato cromogénico.

Farmacocinética pediátrica

Están disponibles parámetros farmacocinéticos calculados en 39 sujetos menores de 18 años (análisis por intención de tratar) para 14 niños (entre 2 años y menos de 6 años), 17 niños mayores (entre 6 años y menos de 12 años) y 8 sujetos adolescentes (entre 12 años y < 18 años). La extensión de la semivida en la población pediátrica fue entre 1,3 y 1,5 veces mayor, utilizando tanto la prueba de coagulación de una fase como la prueba cromogénica. El aclaramiento promedio (basado en el peso corporal) de ADYNOVI fue superior y la semivida promedio fue inferior en los niños menores de 12 años en comparación con los adultos.

Puede ser necesario administrar una dosis mayor en los niños menores de 12 años, ver sección 4.2.

Tabla 6: Parámetros farmacocinéticos obtenidos con el ensayo cromogénico (media aritmética ± DT)

Parámetros FC	ADYNOVI Adultos (18 años o más) n = 18 Dosis: 45 ± 5 UI/kg	ADYNOVI Adolescentes (12- < 18 años) n = 8 Dosis: 45 ± 5 UI/kg	ADYNOVI Pacientes pediátricos (6- < 12 años) n = 17 Dosis: 50 ± 10 UI/kg	ADYNOVI Pacientes pediátricos (< 6 años) n = 14 Dosis: 50 ± 10 UI/kg
Diseño	FC individual con muestreo completo ^a		FC de la población con muestreo disperso ^b	
Semivida terminal (h)	15,01 ± 3,89	13,80 ± 4,01	11,93 ± 2,58	12,99 ± 8,75
TMP (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
Recuperación incremental ([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 _{ee} (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)

Abreviaturas: C_{max}: actividad máxima observada; AUC: área bajo la curva; TMP: tiempo medio de permanencia; CL: aclaramiento; V_{ee}: volumen de distribución en estado estacionario ajustado al peso corporal;

^a FC individual con 12 muestras posteriores a la perfusión.

^b Modelo de FC poblacional con 3 muestras posteriores a la perfusión basado en un programa de extracción aleatorizado.

^c NA, no aplicable, ya que la recuperación incremental y la C_{max} en los niños se determinaron mediante la FC individual. Los resultados para la recuperación incremental y la C_{max} determinados mediante la FC individual se muestran entre paréntesis.

^d El valor de eliminación de 12,18 ml/(kg·h) por sujeto 122001 en el grupo de edad de 12 a < 18 años no se incluyó en el análisis de la eliminación.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En el estudio de toxicidad a dosis repetidas en macacos cangrejeros (mono *Cynomolgus*), dos animales mostraron vacuolización en el riñón en el grupo con dosis intermedia (350 IU/kg). La vacuolización no remitió después de 2 semanas. Se desconoce la relevancia para los seres humanos de la vacuolización en el riñón observada en el estudio preclínico.

Los datos de los estudios no clínicos están limitados a una exposición de 1 mes y no se han realizado estudios en crías de animales con ADYNOVI. Por tanto, no ha sido posible llegar a una conclusión sobre los posibles riesgos de la acumulación de PEG en diversos tejidos/órganos de interés para el uso crónico de ADYNOVI en la población pediátrica.

No se han realizado estudios de genotoxicidad, potencial carcinogénico, ni de toxicidad para la reproducción con ADYNOVI.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

Manitol (E421)
Dihidrato de trehalosa
Histidina
Glutatión
Cloruro de sodio
Cloruro cálcico dihidratado (E509)
Tris(hidroximetil)aminometano
Polisorbato 80 (E433)

Disolvente

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

2 años.

Antes de abrirlo, el medicamento se puede conservar a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante un periodo máximo de 3 meses. El final del periodo de conservación de 3 meses a temperatura ambiente se debe anotar en la caja del medicamento. Esta fecha no debe superar nunca la inicialmente indicada en el embalaje exterior. Al final de este periodo, el medicamento no se debe volver a colocar en la nevera y será necesario utilizarlo o desecharlo.

Tras la reconstitución

Se ha demostrado que la estabilidad física y química en uso es de 3 horas a una temperatura no superior a 30 °C. Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de reconstitución prevenga el riesgo de contaminación microbiana, el medicamento se debe utilizar de forma inmediata. Si no se usa de inmediato, los tiempos y condiciones de conservación del medicamento en uso son responsabilidad del usuario. No refrigerar.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.

ADYNOVI con el dispositivo BAXJECT II HI-Flow: conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

ADYNOVI en el sistema BAXJECT III: conservar el blíster sellado en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio de tipo I, cerrado con un tapón de caucho de clorobutilo, con 250 UI, 500 UI, 1 000 UI, 2 000 UI o 3 000 UI de polvo.

Vial de vidrio de tipo I, cerrado con un tapón de caucho de clorobutilo o bromobutilo, con 5 ml de agua para preparaciones inyectables.

El medicamento se suministra en uno de los siguientes formatos:

- ADYNOVI con el dispositivo BAXJECT II HI-Flow: cada envase contiene un vial de polvo, un vial con disolvente y un dispositivo para la reconstitución (BAXJECT II HI-Flow).
- ADYNOVI en el sistema BAXJECT III: cada envase contiene un sistema BAXJECT III listo para usar en un blíster sellado, con el vial de polvo y el vial con disolvente preensamblados para su reconstitución.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

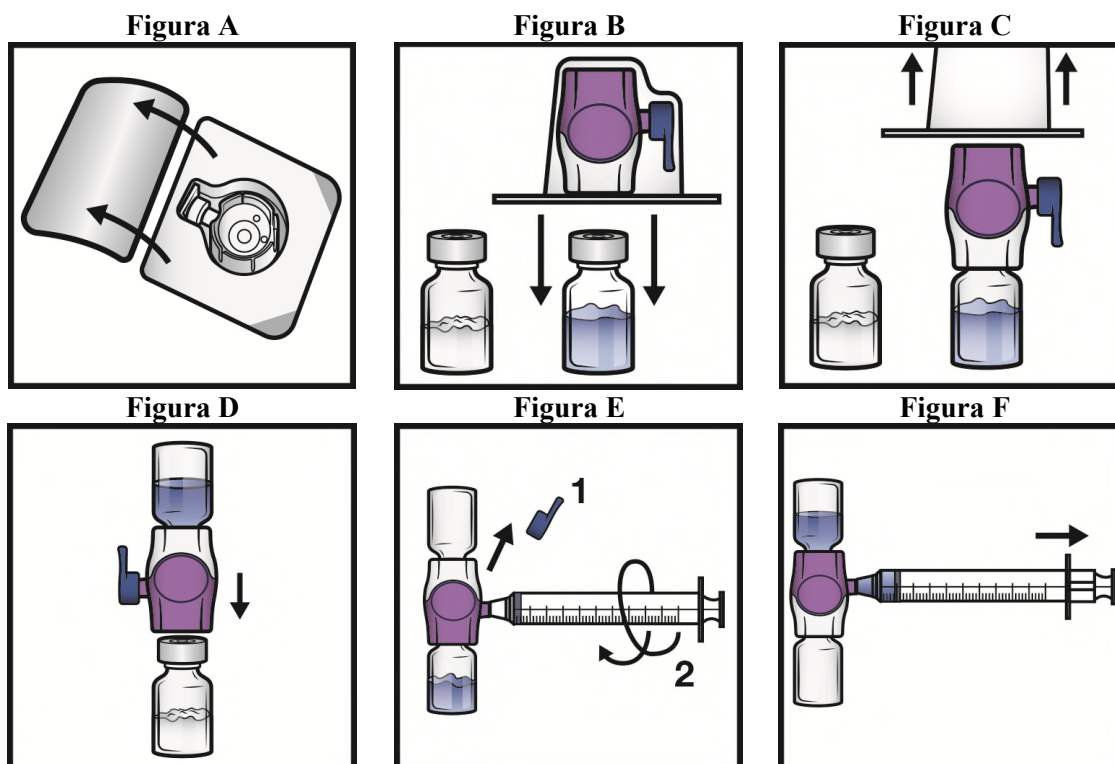
Antes de administrar el medicamento reconstituido, se debe examinar visualmente para comprobar que no contenga partículas ni haya cambiado de color. La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente. No se deben utilizar las soluciones que estén turbias o contengan sedimentos.

Después de la reconstitución, el pH de la solución está entre 6,7 y 7,3. La osmolalidad es ≥ 380 mOsmol/kg.

Preparación y reconstitución con el dispositivo BAXJECT II Hi-Flow:

Para la reconstitución, utilice únicamente el vial con disolvente y el dispositivo de reconstitución incluidos en el envase.

1. Durante el procedimiento de reconstitución, utilizar una técnica aséptica (en condiciones de limpieza y pocos gérmenes) y una superficie de trabajo plana.
2. Antes de usarlos, esperar a que los viales de polvo y de disolvente alcancen la temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C).
3. Retirar los protectores de plástico de los viales de polvo y de disolvente.
4. Limpiar los tapones de caucho con una toallita impregnada en alcohol y esperar a que se sequen antes de utilizar los viales.
5. Abrir el envoltorio del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow quitando la tapa sin tocar el interior (Figura A). No sacar el dispositivo del envoltorio.
6. Dar la vuelta al envoltorio. Presionar en posición recta para introducir totalmente la punta de plástico transparente a través del tapón del vial de disolvente (Figura B).
7. Coger el envoltorio del BAXJECT II Hi-Flow por su extremo y sacar el dispositivo (Figura C). No quitar el protector azul del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow. No tocar la punta de plástico morada expuesta.
8. Dar la vuelta al sistema para que el vial de disolvente quede en la parte superior. Introducir rápidamente toda la punta de plástico morada en el tapón del vial de polvo presionándolo en posición recta (Figura D). El vacío hará que el disolvente penetre en el vial de polvo.
9. Agitar con suavidad hasta que el polvo esté completamente disuelto. No refrigerar tras la reconstitución.



Administración

- Antes de administrar la solución reconstituida, examinarla visualmente para comprobar que no contenga partículas ni haya cambiado de color.
 - El aspecto de la solución reconstituida es transparente e incoloro.
 - No utilice la solución si observa partículas o cambio de color.
- Administrar lo antes posible, nunca más de 3 horas tras la reconstitución.

Pasos para la administración

1. Quitar el protector azul del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow (Figura E). **No introducir aire en la jeringa.** Conectar la jeringa al dispositivo BAXJECT II Hi-Flow. Se recomienda utilizar una jeringa Luer-lock.
2. Dar la vuelta al sistema (el vial de polvo estará ahora en la parte superior). Introducir la solución reconstituida en la jeringa, tirando del émbolo hacia atrás lentamente (Figura F).
3. Desconectar la jeringa; colocar una aguja adecuada e inyectar por vía intravenosa. Si un paciente va a recibir más de un vial de ADYNOVI, se puede introducir el contenido de varios viales en la misma jeringa.
Se necesita un dispositivo BAXJECT II Hi-Flow distinto para reconstituir cada vial de ADYNOVI con el disolvente.
4. Administrar durante un periodo de hasta 5 minutos (la velocidad de perfusión máxima es de 10 ml por min).

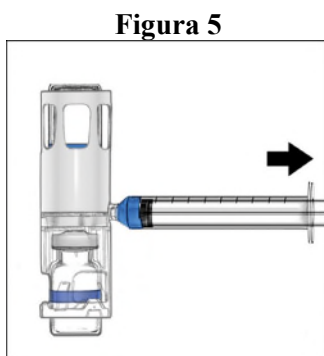
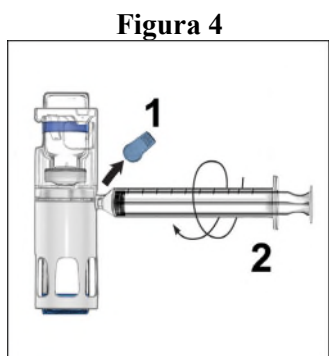
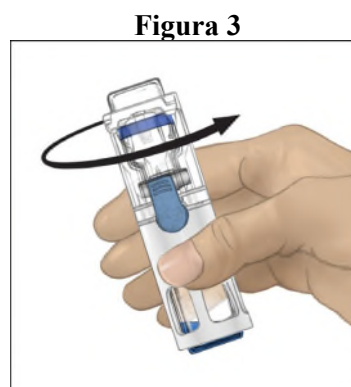
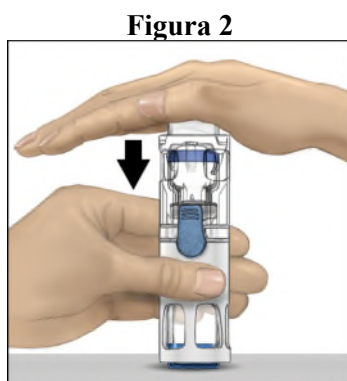
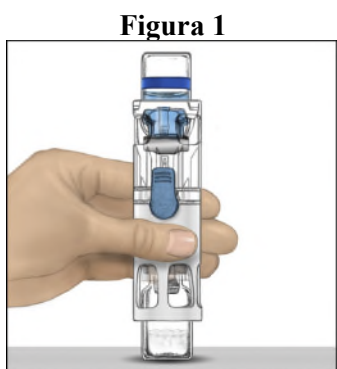
Se recomienda de forma encarecida registrar el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administre ADYNOVI. El vial de polvo lleva etiquetas que se pueden retirar.

Reconstitución con el sistema BAXJECT III

No utilizar si la tapa del blíster no está perfectamente sellada.

1. Si el medicamento se encuentra todavía en la nevera, coger de la nevera el blíster sellado (contiene los viales de polvo y disolvente preensamblados en el sistema para su reconstitución) y esperar a que alcance la temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C).

2. Lavar las manos con jabón y agua templada.
3. Abrir el blíster de ADYNOVI quitando la tapa. Sacar el sistema BAXJECT III del blíster.
4. Colocar el vial de polvo en una superficie plana con el vial de disolvente encima (Figura 1). El vial de disolvente tiene una raya azul. No quitar el protector azul hasta que se le indique más adelante.
5. Mientras sujeta el vial de polvo con una mano en el sistema BAXJECT III, presionar con fuerza el vial de disolvente con la otra mano hasta que el sistema quede totalmente contraído y el disolvente entre dentro del vial de polvo (Figura 2). No inclinar el sistema hasta que haya finalizado la transferencia.
6. Comprobar que ha finalizado la transferencia del disolvente. Agitar con suavidad hasta que todo el material se haya disuelto (Figura 3). Comprobar que el polvo esté completamente disuelto; si no es así, toda la solución reconstituida no pasará a través del filtro del dispositivo. El medicamento se disuelve de forma rápida (normalmente, en menos de 1 minuto). Después de la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y libre de partículas.



Administración

- Antes de administrar la solución reconstituida, examinarla visualmente para comprobar que no contenga partículas ni haya cambiado de color.
 - El aspecto de la solución reconstituida es transparente e incoloro.
 - No utilice la solución si observa partículas o cambio de color.
- Administrar lo antes posible, nunca más de 3 horas tras la reconstitución.

Pasos para la administración

1. Quite el protector azul del dispositivo BAXJECT III (Figura 4). **No introducir aire en la jeringa.** Conecte la jeringa al dispositivo BAXJECT III. Se recomienda utilizar una jeringa Luer-lock.
2. Dar la vuelta al sistema (el vial de polvo estará ahora en la parte superior). Introducir la solución reconstituida en la jeringa, tirando del émbolo hacia atrás lentamente (Figura 5).
3. Desconectar la jeringa; colocar una aguja adecuada e inyectar por vía intravenosa. Si un paciente va a recibir más de un vial de ADYNOVI, se puede introducir el contenido de varios viales en la misma jeringa.

4. Administrar durante un periodo de hasta 5 minutos (la velocidad de perfusión máxima es de 10 ml por min).

Se recomienda de forma encarecida registrar el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administre ADYNOVI. El blíster lleva etiquetas que se pueden retirar.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 08/enero/2018
Fecha de la última renovación: 09/noviembre/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a que notifiquen las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADYNOVI 250 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable
ADYNOVI 500 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable
ADYNOVI 1 000 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

ADYNOVI 250 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene nominalmente 250 UI de factor VIII humano de coagulación (ADNr), ruriotocog alfa pegol, correspondiente a una concentración de 125 UI/ml tras su reconstitución con 2 ml de disolvente.

ADYNOVI 500 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene nominalmente 500 UI de factor VIII humano de coagulación (ADNr), ruriotocog alfa pegol, correspondiente a una concentración de 250 UI/ml tras su reconstitución con 2 ml de disolvente.

ADYNOVI 1 000 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene nominalmente 1 000 UI de factor VIII humano de coagulación (ADNr), ruriotocog alfa pegol, correspondiente a una concentración de 500 UI/ml tras su reconstitución con 2 ml de disolvente.

La potencia (Unidades internacionales) se determina utilizando el método cromogénico. La actividad específica de ADYNOVI es de forma aproximada 38000-6000 UI/mg de proteína.

Ruriotocog alfa pegol (factor VIII de coagulación humano PEGilado [ADNr]) es una proteína que tiene 2332 aminoácidos con un peso molecular de aproximadamente 280 kDa, conjugada con un polietilenglicol (PEG) de 20 kDa. Se produce mediante tecnología de ADN recombinante en una línea celular de células de ovario de hámster chino (CHO, por sus siglas en inglés).

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada vial de polvo contiene 0,45 mmol (10 mg) de sodio, ver sección 4.4.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable (polvo para solución inyectable).

Polvo: polvo desmenuzable de color blanco a blanquecino.

Disolvente: solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes de 12 años o mayores con hemofilia A (déficit congénito de factor VIII).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Pacientes no tratados previamente

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de ADYNOVI en pacientes no tratados previamente. No se dispone de datos.

Control del tratamiento:

Durante el tratamiento, se recomienda un control adecuado de los niveles de factor VIII para determinar la dosis a administrar y la frecuencia con la que se van a repetir las perfusiones. La respuesta individual de los pacientes al factor VIII puede variar y presentar semividas y recuperaciones diferentes. La dosis basada en el peso corporal puede requerir ajustes en los pacientes con sobrepeso o con peso más bajo del normal. En concreto, en el caso de las intervenciones de cirugía mayor, es indispensable controlar con precisión el tratamiento de sustitución mediante pruebas de la coagulación (actividad del factor VIII plasmático).

Un estudio de campo ha indicado que los niveles plasmáticos de factor VIII se pueden controlar mediante una prueba con sustrato cromogénico o una prueba de coagulación de una fase utilizadas de forma habitual en los laboratorios clínicos.

Posología

La dosis y la duración del tratamiento de sustitución dependen de la gravedad del déficit de factor VIII, de la localización y la extensión del sangrado y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades internacionales (UI), que se relaciona con el patrón concentrado vigente de la OMS (Organización Mundial de la Salud) para los productos de factor VIII. La actividad de factor VIII en plasma se expresa como porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o preferiblemente en Unidades internacionales (respecto a un patrón internacional para el factor VIII en plasma).

Una Unidad internacional (UI) de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII existente en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis de factor VIII requerida se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad de factor VIII del plasma en 2 UI/dl. La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula:

Unidades internacionales necesarias (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado de factor VIII (%) x 0,5

La cantidad a administrar y la frecuencia de la administración deben estar siempre orientadas a la eficacia clínica en cada caso individual.

En el caso de los episodios de sangrado siguientes, la actividad de factor VIII no debe ser inferior al nivel plasmático de actividad indicado (en % de la normalidad o UI/dl) en el periodo correspondiente.

La siguiente tabla, Tabla 1, se puede utilizar guía posológica en cirugía y en los episodios de sangrado:

Tabla 1: Guía posológica en episodios de sangrado y cirugía

Grado de sangrado/tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (% o UI/dl)	Frecuencia de las dosis (horas)/duración del tratamiento (días)
Hemorragia Hemartrosis incipiente o sangrado muscular u oral.	20 – 40	Repetir las inyecciones cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio de sangrado se haya resuelto, en función del dolor, o hasta que se produzca la cicatrización.
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30 – 60	Repetir las inyecciones cada 12 a 24 horas durante 3–4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda se hayan resuelto.
Hemorragias potencialmente mortales.	60 – 100	Repetir las inyecciones cada 8 a 24 horas hasta que el riesgo desaparezca.
Cirugía <i>Menor</i> Incluyendo extracción dental	30 – 60	Cada 24 horas al menos 1 día, hasta que se produzca la cicatrización.
<i>Mayor</i>	80 – 100 (pre y posoperatorio)	Repetir las inyecciones cada 8 a 24 horas hasta que la herida cicatrice de forma adecuada y después continuar el tratamiento al menos otros 7 días para mantener una actividad de factor VIII del 30 % al 60 % (UI/dl).

Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo, la dosis recomendada es de 40 a 50 UI de ADYNOVI por kg de peso corporal dos veces a la semana a intervalos de 3 a 4 días. Los ajustes de las dosis y los intervalos de administración se pueden considerar basados en los niveles de factor VIII obtenidos y en la tendencia hemorrágica individual (ver secciones 5.1, 5.2).

Población pediátrica

La posología del tratamiento a demanda en los pacientes pediátricos (12 a 18 años de edad) es la misma que para los pacientes adultos. El tratamiento profiláctico para pacientes de 12 a <18 años es el mismo que para los pacientes adultos. Los datos actualmente disponibles en pacientes menores de 12 años se describen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2. Los ajustes de las dosis y los intervalos de administración se pueden considerar basados en los niveles de factor VIII obtenidos y en la tendencia hemorrágica individual (ver secciones 5.1, 5.2).

Forma de administración

ADYNOVI se debe administrar por vía intravenosa.

La velocidad de administración se debe determinar para asegurar la comodidad del paciente, hasta un máximo de 10 ml/min.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a la molécula original octocog alfa o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Reacción alérgica conocida a la proteína de ratón o hámster.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, incluida anafilaxia, con ADYNOVI. El medicamento contiene trazas de proteínas de ratón y hámster. Se debe informar a los pacientes que, en caso de que aparezcan síntomas de hipersensibilidad, deben interrumpir el tratamiento de forma inmediata y consultar con su médico. Se debe informar a los pacientes de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, tales como habón urticarial, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancia, hipotensión y anafilaxia.

En caso de que se produzca un shock, se debe aplicar el tratamiento médico habitual para el shock.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores son, de forma habitual, inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidor se relaciona con la gravedad de la enfermedad, así como el grado de exposición al factor VIII, siendo mayor en los primeros 50 días de exposición, pero continúa durante toda la vida, aunque el riesgo es poco común.

La importancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidor, un título bajo entraña un menor riesgo de obtener una respuesta clínica insuficiente que un título alto de inhibidores.

En general, en todos los pacientes tratados con productos de factor VIII de coagulación se debe controlar de forma cuidadosa la aparición de inhibidores mediante la realización de observaciones clínicas y de las pruebas de laboratorio adecuadas. Si no se obtienen los niveles de actividad de factor VIII en plasma esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se debe realizar una prueba de detección de inhibidor de factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, el tratamiento con factor VIII puede no ser efectivo y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El manejo de estos pacientes debe ser dirigido por médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

Inducción de inmunotolerancia (ITI, por sus siglas en inglés)

No hay datos clínicos disponibles del uso de ADYNOVI en la ITI.

Acontecimientos cardiovasculares

En los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, el tratamiento de sustitución con factor VIII puede aumentar dicho riesgo.

Complicaciones del tratamiento relacionadas con el catéter

Si es necesario utilizar un dispositivo de acceso venoso central (CVAD, por sus siglas en inglés), se debe considerar el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD incluidas infecciones locales, bacteriemia y trombosis en la zona del catéter.

Consideraciones relativas al excipiente

Este medicamento contiene hasta 12,42 mg de sodio por vial, equivalente al 0,62 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto. Dependiendo del peso corporal y de la posología, el paciente podría recibir más de un vial. Esto debe ser tenido en cuenta por los pacientes que siguen una dieta controlada de sodio.

Se recomienda de forma encarecida que cada vez que se administre ADYNOVI a un paciente, se registre el nombre y el número de lote del producto para mantener una trazabilidad entre el paciente y el lote del medicamento.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones descritas se aplican tanto a adultos como a niños.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han notificado interacciones de medicamentos de factor VIII humano de coagulación (rDNA) con otros medicamentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han realizado estudios de reproducción en animales con factor VIII. Dados los raros casos de hemofilia A en mujeres, no se dispone de experiencia relacionada con el uso de factor VIII durante el embarazo y el periodo de lactancia. Por tanto, solo se debe utilizar factor VIII durante el embarazo y la lactancia si está claramente indicado.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ADYNOVI sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Rara vez se han observado casos de hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y picor en el lugar de inyección, escalofrío, rubefacción, urticaria generalizada, cefalea, habón urticarial, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, cosquilleo, vómitos, sibilancia), que en algunos casos, pueden evolucionar hasta anafilaxia grave (incluido el shock).

En los pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido ADYNOVI, se pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si aparecen dichos inhibidores, este trastorno se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia (ver sección 5.1).

Tabla de reacciones adversas

La seguridad de ADYNOVI se evaluó en 365 pacientes con hemofilia A grave (factor VIII inferior al 1 % de la normalidad) tratados previamente, que recibieron al menos una dosis de ADYNOVI en 6 ensayos clínicos abiertos, multicéntricos, y prospectivos ya finalizados y 1 ensayo clínico en curso.

La tabla que figura a continuación sigue la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (clasificación por órganos y sistemas y nivel del término preferente)

Las frecuencias se han evaluado utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2: Reacciones adversas notificadas para ADYNOVI

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del factor VIII	Poco frecuentes (PTP)*
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Poco frecuentes
	Reacción anafiláctica**	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuentes
	Mareo	Frecuentes
Trastornos oculares	Hiperemia ocular	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Rubefacción	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Frecuentes
	Náuseas	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Frecuentes
	Erupción pruriginosa	Poco frecuentes
	Urticaria	Frecuentes
Exploraciones complementarias	Recuento elevado de eosinófilos	Poco frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Reacción relacionada con la perfusión	Poco frecuentes
* La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de factor VIII que incluyeron a pacientes con hemofilia A grave. PTPs = pacientes tratados previamente. Las frecuencias indicadas se han calculado utilizando todos los acontecimientos adversos, tanto los relacionados como los no relacionados. ** Reacción adversa identificada en la vigilancia posterior a la comercialización.		

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipersensibilidad

La reacción de hipersensibilidad observada fue una erupción leve, pasajera y sin gravedad que se produjo en un paciente de 2 años de edad que había presentado una erupción durante el anterior tratamiento con ADYNOVI.

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en los niños sean los mismos que en los adultos. La seguridad de ADYNOVI se evaluó en 38 sujetos < 6 años y 34 sujetos de entre 6 y < 12 años con un total acumulado de 2880 días de exposición (DE) y 2975 DE, respectivamente. La edad promedio (DT) fue de 3,3 (1,55) y 8,1 (1,92) años, respectivamente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

No se han notificado síntomas de sobredosis con el factor VIII de coagulación recombinante.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos, factor VIII de coagulación, código ATC: B02BD02.

El complejo factor VIII/factor Von Willebrand consta de dos moléculas (factor VIII y factor Von Willebrand) con diferentes funciones fisiológicas. Cuando se perfunde a un paciente hemofílico, el factor VIII se une al factor de Von Willebrand en la circulación del paciente. El factor VIII activado actúa como un cofactor del factor IX activado, acelerando la conversión del factor X a factor X activado. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. Seguidamente, la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina y se puede formar un coágulo. La hemofilia A es un trastorno hereditario de la coagulación sanguínea ligado al sexo y producido por la disminución de los niveles de factor VIII:C que da como resultado una hemorragia profusa en las articulaciones, músculos u órganos internos, bien de forma espontánea o bien como resultado de un traumatismo accidental o quirúrgico. Mediante el tratamiento de sustitución, los niveles plasmáticos de factor VIII aumentan, consiguiendo una corrección temporal de la deficiencia de factor y una corrección de las diátesis hemorrágicas.

Rurioctog alfa pegol, es un factor VIII humano recombinante pegilado, con una semivida extendida. Rurioctog alfa pegol es un conjugado covalente de octocog alfa compuesto por 2.332 aminoácidos con reactivo polietilenglicol (PEG) (PM: 20 kDa). La actividad terapéutica del ruriotocog alfa pegol se deriva de octocog alfa, que se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante a partir de una línea celular de ovarios de hámster chino. A continuación, octocog alfa se conjuga de manera covalente con el reactivo PEG. La porción de PEG se conjuga con octocog alfa para aumentar la semivida plasmática.

Eficacia clínica y seguridad

La seguridad, eficacia y farmacocinética de ADYNOVI se evaluaron en un ensayo clínico prospectivo, pivotal, multicéntrico, y abierto, en el que se comparó la eficacia de un tratamiento profiláctico administrado dos veces a la semana con un tratamiento a demanda, y se determinó la eficacia hemostática en el tratamiento de los episodios de sangrado. Un total de 137 pacientes varones (de 12 a 65 años de edad) con hemofilia A grave tratados previamente recibieron al menos una perfusión con ADYNOVI. Veinticinco de los 137 sujetos eran adolescentes (entre 12 y menos de 18 años de edad).

Inmunogenicidad

Ninguno de los sujetos que participaron en uno o varios de los 6 ensayos clínicos finalizados con pacientes tratados previamente (PTPs) desarrolló anticuerpos neutralizantes (inhibidores) persistentes frente al factor VIII de $\geq 0,6$ UB/ml (basado en la modificación de Nijmegen del ensayo de Bethesda). Un paciente desarrolló un inhibidor transitorio del factor VIII al límite mínimo de positividad (0,6 UB) durante la profilaxis personalizada con un objetivo del nivel de factor VIII de 8-12 %.

Procedente de un estudio en curso en pacientes no tratados previamente con edad < 6 años con hemofilia A grave, se recibieron informes preliminares de 9 casos de desarrollo de inhibidor frente al factor VIII asociado al tratamiento con ADYNOVI.

Tratamiento profiláctico

Los sujetos recibieron tratamiento profiláctico ($n = 120$) con ADYNOVI en una dosis de 40-50 UI por kg dos veces a la semana o tratamiento a demanda ($n = 17$) con ADYNOVI en una dosis de 10-60 UI por kg durante un periodo de 6 meses. La mediana del intervalo de administración fue de 3,6 días y la dosis promedio (DT) fue de 48,7 (4,4) UI/kg. Ciento dieciocho de 120 (98 %) sujetos con profilaxis continuaron con la pauta de inicio recomendada sin ajuste de la dosis, y 2 sujetos aumentaron su dosis a 60 UI/kg durante la profilaxis debido a un sangrado en las articulaciones afectadas.

En la población por protocolo, es decir, la que recibió la dosis de acuerdo con los requisitos de dosificación específicos del protocolo, un total de 101 sujetos recibieron tratamiento dos veces a la semana en el grupo con profilaxis y 17 sujetos recibieron tratamiento episódico en el grupo con tratamiento a demanda. La mediana de la tasa anualizada de sangrado (ABR, por sus siglas en inglés) en el grupo con tratamiento a demanda fue de 41,5 frente al 1,9 del grupo con tratamiento profiláctico dos veces a la semana. La mediana de ABR articular (Q1 ; Q3) en el grupo con tratamiento a demanda fue de 38,1 (24,5-44,6) frente a 0,0 (0,0-2,0) durante la profilaxis, y la mediana de ABR espontánea fue de 21,6 (11,2-33,2) en el grupo con tratamiento a demanda frente a 0,0 (0,0-2,2) durante la profilaxis. Los resultados de la población del análisis completo fueron similares a los de la población por protocolo. Cabe destacar que la ABR no es comparable entre diferentes concentrados de factor y entre diferentes ensayos clínicos.

Cuarenta de 101 sujetos (40 %) no sufrieron episodios de sangrado, 58 de 101 sujetos (57 %) no sufrieron episodios de sangrado articular y 58 de 101 sujetos (57 %) no sufrieron episodios de sangrado espontáneos en el grupo con profilaxis. Todos los sujetos del grupo con tratamiento a demanda sufrieron algún episodio de sangrado, incluidos los episodios de sangrado articular o espontáneo.

Tratamiento de los episodios de sangrado

En la población por protocolo se trataron un total de 518 episodios de sangrado con ADYNOVI. De ellos, 361 episodios de sangrado ($n = 17$ sujetos) se produjeron en el grupo con tratamiento a demanda y 157 ($n = 61$ sujetos) se produjeron en el grupo con profilaxis. La mediana de dosis por perfusión para tratar todos los episodios de sangrado en la población por protocolo fue de 32,0 (rango intercuartílico [RIC]: 21,5) UI por kg. En total, el 95,9 % de los episodios de sangrado se detuvo con 1 o 2 perfusiones y el 85,5 % se detuvo con solo 1 perfusión. En el 96,1 % de los 518 episodios de sangrado, la respuesta al tratamiento con ADYNOVI se calificó como excelente (alivio total del dolor y desaparición de signos objetivos de sangrado tras una única perfusión) o buena (alivio manifiesto del dolor y/o mejoría de los signos de sangrado tras una única perfusión).

Población pediátrica < 12 años de edad

En el estudio pediátrico se trató a un total de 66 pacientes con hemofilia A tratados previamente (32 sujetos < 6 años y 34 sujetos de entre 6 y < 12 años). La pauta profiláctica fue de 40-60 UI/kg de ADYNOVI dos veces a la semana. La mediana de dosis (DT) fue de 54,3 (6,3) UI/kg y la mediana de

frecuencia de las perfusiones por semana fue de 1,87. La mediana de ABR global fue de 2,0 (RIC: 3,9) para los 65 sujetos de la población por protocolo y las medianas de ABR para los episodios de sangrado espontáneo y sangrado articular fueron ambas de 0 (RIC: 1,9). Veinticuatro de los 65 sujetos (37 %) no sufrieron episodios de sangrado, 47 de los 65 sujetos (72 %) no sufrieron episodios de sangrado articular y 43 de los 65 sujetos (66 %) no sufrieron episodios de sangrado espontáneos durante la profilaxis.

De los 70 episodios de sangrado observados en el estudio pediátrico, el 82,9 % se detuvo con 1 perfusión y el 91,4 % se detuvo con 1 o 2 perfusiones. La detención del sangrado se calificó como excelente (alivio total del dolor y desaparición de signos objetivos de sangrado tras una única perfusión) o buena (alivio manifiesto del dolor y/o mejoría de los signos de sangrado tras una única perfusión) en 63 de los 70 (90,0 %) de los episodios de sangrado.

Tratamiento perioperatorio (profilaxis quirúrgica)

En el estudio de cirugía se realizaron y evaluaron un total de 21 intervenciones de cirugía mayor y 5 intervenciones de cirugía menor adicionales en 21 sujetos particulares. En el caso de las intervenciones de cirugía mayor, la dosis de carga preoperatoria osciló entre 36 UI/kg y 109 UI/kg (mediana: 63 UI/kg); y la dosis posoperatoria total osciló entre 186 UI/kg y 1320 UI/kg (mediana: 490 UI/kg). La mediana de dosis total para las intervenciones de cirugía mayor fue de 553 UI/kg (intervalo: 248-1394 UI/kg) y la mediana de dosis total para las intervenciones de cirugía menor fue de 106 UI/kg (intervalo: 76-132 UI/kg).

La eficacia hemostática perioperatoria se calificó como excelente (la pérdida de sangre fue igual o inferior a la esperada para el mismo tipo de intervención en un paciente no hemofílico y las cantidades de hemoderivados necesarias para las transfusiones fueron similares o inferiores a las esperadas en la población no hemofílica) para los 26 procedimientos (21 mayores, 5 menores). La mediana (RIC) observada en la pérdida de sangre intraoperatoria (n = 14) fue de 10,0 (20,0) ml frente al promedio esperado de pérdida de sangre (n = 14) de 150,0 (140,0) ml para las intervenciones de cirugía ortopédica mayor.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con ADYNOVI en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento del déficit congénito de factor VIII (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Tratamiento profiláctico a largo plazo en sujetos pediátricos y adultos

La seguridad y eficacia a largo plazo de ADYNOVI en profilaxis y en el tratamiento de los episodios de sangrado fueron evaluadas en 216 pacientes PTPs adultos y pediátricos con hemofilia A grave que habían participado anteriormente en otros estudios sobre ADYNOVI o sin exposición previa a ADYNOVI. En la población tratada, se administró a los sujetos dos veces a la semana una dosis fija de 40 a 50 UI/kg si su edad era ≥ 12 años o de 40 a 60 UI/kg si su edad era < 12 años. La dosis se ajustó aumentándola hasta 80 UI/kg dos veces a la semana si era necesario para mantener niveles valle de factor VIII > 1 %. En los sujetos que se optó por una pauta profiláctica personalizada (ajustada según la farmacocinética) recibieron dosis de hasta 80 UI/kg por perfusión que tenían como objetivo niveles valle de factor VIII ≥ 3 % al menos dos veces a la semana. La ABR por pauta profiláctica, lugar de sangrado y etiología se indican en la Tabla 3.

Tabla 3: Tasa anualizada de sangrado (ABR) por pauta profiláctica (población ITT)

Etiología del lugar de sangrado	Dos veces a la semana (N = 186)	Cada 5 días (N = 56)	Cada 7 días (N = 15)	Ajustada según FC (N = 25)
	Media [Estimación puntual; intervalo de confianza del 95 %]			
Global	2,2 [1,85-2,69]	2,1 [1,54-2,86]	2,7 [1,44-5,20]	2,6 [1,70-4,08]
Articular	1,2 [0,96-1,58]	1,1 [0,81-1,55]	2,0 [0,90-4,62]	1,4 [0,91-2,17]

Etiología del lugar de sangrado	Dos veces a la semana (N = 186)	Cada 5 días (N = 56)	Cada 7 días (N = 15)	Ajustada según la FC (N = 25)
	Media [Estimación puntual; intervalo de confianza del 95 %]			
Espontánea	1,2 [0,92-1,56]	1,3 [0,87-2,01]	1,8 [0,78-4,06]	1,0 [0,54-1,71]
<p><i>Las estimaciones puntuales y los intervalos de confianza del 95 % se obtuvieron de un modelo lineal generalizado ajustado mediante una distribución binomial negativa con una función de enlace logarítmica.</i></p> <p><i>Los sujetos que recibieron dosis según varias pautas se incluyeron en los resúmenes de las diferentes pautas.</i></p> <p><i>Incluye a todos los sujetos del estudio (sujetos adultos y pediátricos <18 años) Para la dosificación dos veces a la semana y ajustada según la FC no se incluyeron sujetos <12 años en la dosificación de cada 5 y 7 días.</i></p> <p><i>ITT= Intención de tratar N = Número de sujetos incluidos en el análisis</i></p> <p><i>^a Objetivo de niveles valle de actividad del factor VIII ≥ 3 % del normal</i></p>				

Cabe señalar que la ABR no es comparable entre los diferentes concentrados de factor y entre los diferentes ensayos clínicos.

La eficacia hemostática a largo plazo se evaluó en 910 episodios de sangrado tratados con ADYNOVI y se calificó como excelente o buena en el 88,5 % de los episodios de sangrado. En las distintas categorías de edades y tanto para la pauta de dosis fija como de pauta posológica ajustada según la farmacocinética, > 85 % de los tratamientos del sangrado se calificaron como excelentes o buenos. La mayoría de los episodios de sangrado se trataron con una (74,0 %) o dos (15,4 %) perfusiones.

Ensayo clínico PROPEL de profilaxis personalizada en sujetos adolescentes y adultos

La seguridad y eficacia de ADYNOVI se evaluaron en un estudio abierto, multicéntrico, aleatorizado y prospectivo en 121 (115 aleatorizados) PTPs adolescentes (de 12 a 18 años) y adultos con hemofilia A grave durante un periodo de tratamiento de 12 meses. El estudio comparó 2 pautas de posología profiláctica de ADYNOVI guiada por farmacocinética que tenían como objetivo niveles valle de factor VIII de 1-3 % dos veces a la semana (N = 57) o de 8-12 % con dosis en días alternos (N = 58), evaluando las proporciones de sujetos que lograron una ABR total de 0 en el segundo periodo de estudio de 6 meses.

Las dosis profilácticas medias administradas en los brazos con niveles valle de 1-3 % y 8-12 % fueron de 3866,1 UI/kg por año [media (DT) perfusiones/semana = 2,3 (0,58)] y 7532,8 UI/kg por año [(media (DT) perfusiones/semana = 3,6 (1,18)], respectivamente. Tras el ajuste de la dosis durante el primer periodo de profilaxis de 6 meses, la mediana de los niveles valle en el segundo periodo de 6 meses (según el método coagulativo en una fase y calculados al final del intervalo de perfusión planificado) osciló entre 2,10 UI/dl y 3,00 UI/dl en el brazo con un nivel valle de 1-3 % y entre 10,70 UI/dl y 11,70 UI/dl en el brazo con un nivel valle de 8-12 %, lo que demuestra que la posología con las 2 pautas de profilaxis fue adecuada en general para alcanzar y mantener los niveles valle de factor VIII deseados.

La variable primaria del estudio, proporción de sujetos que tuvieron una ABR total de 0 durante el segundo periodo de 6 meses, no se alcanzó en la población de pacientes ITT (p = 0,0545) pero se alcanzó en la población por protocolo (p = 0,0154). Las proporciones de sujetos aleatorizados con ABR totales, ABR espontáneas y tasas anualizadas de sangrado articular espontáneo (AJBRs) de 0 durante el segundo periodo de estudio de 6 meses en la población por protocolo se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4: Tasa anualizada de sangrado (ABR) de 0, segundo periodo de estudio de 6 meses

	Proporción de sujetos sin sangrados en 6 meses [Estimación puntual; intervalo de confianza del 95 %]	
	Población ITT	
	Nivel valle de 1-3 % (N = 57)	Nivel valle de 8-12% (N = 58)
ABR total de 0	0,421 [0,292; 0,549]	0,621 [0,491; 0,750]
ABR espontánea de 0	0,596 [0,469; 0,724]	0,760 [0,645; 0,875]
AJBR espontánea de 0	0,649 [0,525; 0,773]	0,850 [0,753; 0,947]

	Proporción de sujetos sin sangrados en 6 meses [Estimación puntual; intervalo de confianza del 95 %]	
	Población ITT	
	Nivel valle de 1-3 % (N = 57)	Nivel valle de 8-12% (N = 58)
<i>ABR = Tasa anualizada de sangrado. AJBR = Tasa anualizada de sangrado articular. La tasa anualizada de sangrado se determina dividiendo el número de sangrados por el periodo de observación en años.</i>		
	Proporción de sujetos sin sangrados en 6 meses [Estimación puntual; intervalo de confianza del 95 %]	
	Población por protocolo	
	Nivel valle de 1-3 % (N = 52)	Nivel valle de 8-12% (N = 43)
ABR total de 0	0,404 [0,270; 0,549]	0,674 [0,515; 0,809]
ABR espontánea de 0	0,596 [0,451; 0,730]	0,814 [0,666; 0,916]
AJBR espontánea de 0	0,654 [0,509; 0,780]	0,907 [0,779; 0,974]
<i>ABR = Tasa anualizada de sangrado. AJBR = Tasa anualizada de sangrado articular. Población por protocolo = todos los sujetos que completaron el segundo periodo de tratamiento profiláctico de 6 meses y no tuvieron ninguna desviación mayor respecto al protocolo que afectara a los resultados del estudio. La tasa anualizada de sangrado se determina dividiendo el número de sangrados por el periodo de observación en años.</i>		

Cabe señalar que la ABR no es comparable entre los diferentes concentrados de factor y entre los diferentes ensayos clínicos.

Las ABR totales, ABR espontáneas y AJBR espontáneas durante el segundo periodo de estudio de 6 meses se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5: Tasa anualizada de sangrado (ABR), segundo periodo de estudio de 6 meses

	(Población ITT)			
	Nivel valle de 1-3 % (N = 57)		Nivel valle de 8-12% (N = 53)	
	Mediana	Media (DT)	Mediana	Media (DT)
ABR total	2,0	3,6 (7,5)	0,0	1,6 (3,4)
ABR espontánea	0,0	2,5 (6,6)	0,0	0,7 (1,7)
AJBR espontánea	0,0	2,0 (6,4)	0,0	0,5 (1,7)
<i>ABR = Tasa anualizada de sangrado. AJBR = Tasa anualizada de sangrado articular. La tasa anualizada de sangrado se determina dividiendo el número de sangrados por el periodo de observación en años.</i>				
	Población por protocolo			
	Nivel valle de 1-3 % (N = 52)		Nivel valle de 8-12% (N = 43)	
	Mediana	Media (DT)	Mediana	Media (DT)
ABR total	2,0	2,4 (3,2)	0,0	2,1 (4,2)
ABR espontánea	0,0	1,6 (2,6)	0,0	0,8 (2,4)
AJBR espontánea	0,0	1,0 (1,8)	0,0	0,7 (2,2)
<i>ABR = Tasa anualizada de sangrado. AJBR = Tasa anualizada de sangrado articular. Población por protocolo = todos los sujetos que completaron el segundo periodo de tratamiento profiláctico de 6 meses y no tuvieron ninguna desviación mayor respecto al protocolo que afectara a los resultados del estudio. La tasa anualizada de sangrado se determina dividiendo el número de sangrados por el periodo de observación en años.</i>				

Se trataron con ADYNOVI un total de 242 episodios de sangrado en 66 sujetos; 155 sangrados en 40 sujetos en el brazo con un nivel valle de 1-3 % y 87 sangrados en 26 sujetos en el brazo con un nivel valle de 8-12 %. La mayoría de los sangrados (86,0 %, 208/242) se trataron con 1 o 2 perfusiones; y el tratamiento del sangrado cuando se resolvió el episodio de sangrado se calificó como excelente o bueno en el 84,7 % (205/242) de los sangrados.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética (FC) de ADYNOVI se evaluó en un estudio con grupos cruzados con octocog alfa en 26 sujetos (18 adultos y 8 adolescentes) y en 22 sujetos (16 adultos y 6 adolescentes) a los 6 meses de tratamiento con ADYNOVI. La actividad del factor VIII plasmático se determinó mediante la prueba de coagulación de una fase y la prueba cromogénica.

ADYNOVI posee una semivida extendida entre 1,4 y 1,5 veces mayor que el factor VIII humano de coagulación, recombinante (octocog alfa) en la población adolescente y adulta, según lo determinado en la prueba de coagulación de una fase y en la prueba cromogénica respectivamente. Además, se observaron un aumento en el AUC y un descenso en el aclaramiento, comparado con la molécula original octocog alfa. La recuperación incremental fue similar con ambos medicamentos. El cambio en los parámetros FC fue similar en las poblaciones adolescente y adulta, y entre las pruebas de coagulación de una fase y las pruebas con sustrato cromogénico.

Farmacocinética pediátrica

Están disponibles parámetros farmacocinéticos calculados en 39 sujetos menores de 18 años (análisis por intención de tratar) para 14 niños (entre 2 años y menos de 6 años), 17 niños mayores (entre 6 años y menos de 12 años) y 8 sujetos adolescentes (entre 12 años y < 18 años). La extensión de la semivida en la población pediátrica fue entre 1,3 y 1,5 veces mayor, utilizando tanto la prueba de coagulación de una fase como la prueba cromogénica. El aclaramiento promedio (basado en el peso corporal) de ADYNOVI fue superior y la semivida promedio fue inferior en los niños menores de 12 años en comparación con los adultos.

Puede ser necesario administrar una dosis mayor en los niños menores de 12 años, ver sección 4.2.

Tabla 6: Parámetros farmacocinéticos obtenidos con el ensayo cromogénico (media aritmética ± DT)

Parámetros FC	ADYNOVI Adultos (18 años o más) n = 18 Dosis: 45 ± 5 UI/kg	ADYNOVI Adolescentes (12-< 18 años) n = 8 Dosis: 45 ± 5 UI/kg	ADYNOVI Pacientes pediátricos (6-< 12 años) n = 17 Dosis: 50 ± 10 UI/kg	ADYNOVI Pacientes pediátricos (< 6 años) n = 14 Dosis: 50 ± 10 UI/kg
Diseño	FC individual con muestreo completo ^a		FC de la población con muestreo disperso ^b	
Semivida terminal (h)	15,01 ± 3,89	13,80 ± 4,01	11,93 ± 2,58	12,99 ± 8,75
TMP (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
Recuperación incremental ([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 _{ee} (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)

Abreviaturas: C_{max}: actividad máxima observada; AUC: área bajo la curva; TMP: tiempo medio de permanencia; CL: aclaramiento; V_{ee}: volumen de distribución en estado estacionario ajustado al peso corporal; FC: farmacocinética

^a FC individual con 12 muestras posteriores a la perfusión.

^b Modelo de FC poblacional con 3 muestras posteriores a la perfusión basado en un programa de extracción aleatorizado.

^c NA, no aplicable, ya que la recuperación incremental y la C_{max} en los niños se determinaron mediante la FC individual. Los resultados para la recuperación incremental y la C_{max} determinados mediante la FC individual se muestran entre paréntesis.

^d El valor de eliminación de 12,18 ml/(kg·h) por sujeto 122001 en el grupo de edad de 12 a < 18 años no se incluyó en el análisis de la eliminación.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En el estudio de toxicidad a dosis repetidas en macacos cangrejeros (mono *Cynomolgus*), dos animales mostraron vacuolización en el riñón en el grupo con dosis intermedia (350 IU/kg). La vacuolización no remitió después de 2 semanas. Se desconoce la relevancia para los seres humanos de la vacuolización en el riñón observada en el estudio preclínico.

Los datos de los estudios no clínicos están limitados a una exposición de 1 mes y no se han realizado estudios en crías de animales con ADYNOVI. Por tanto, no ha sido posible llegar a una conclusión sobre los posibles riesgos de la acumulación de PEG en diversos tejidos/órganos de interés para el uso crónico de ADYNOVI en la población pediátrica. No se han realizado estudios de genotoxicidad, potencial carcinogénico, ni de toxicidad para la reproducción con ADYNOVI.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

Manitol (E421)
Dihidrato de trehalosa
Histidina
Glutati6n
Cloruro de sodio
Cloruro cálcico dihidratado (E509)
Tris(hidroximetil)aminometano
Polisorbato 80 (E433)

Disolvente

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

2 años.

Antes de abrirlo, el medicamento se puede conservar a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante un periodo máximo de 3 meses. El final del periodo de conservación de 3 meses a temperatura ambiente se debe anotar en la caja del medicamento. Esta fecha no debe superar nunca la inicialmente indicada en el embalaje exterior. Al final de este periodo, el medicamento no se debe volver a colocar en la nevera y será necesario utilizarlo o desecharlo.

Tras la reconstitución

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 3 horas con una temperatura inferior a 30 °C. Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de reconstrucción prevenga el riesgo de contaminación microbiana, el producto se debe utilizar de forma inmediata. Si no se usa de inmediato, los tiempos y condiciones de conservación del medicamento en uso son responsabilidad del usuario. No refrigerar.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.

ADYNOVI con el dispositivo BAXJECT II HI-Flow: conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

ADYNOVI en el sistema BAXJECT III: conservar el blíster sellado en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio de tipo I, cerrado con un tapón de caucho de clorobutilo, con 250 UI, 500 UI o 1 000 UI de polvo.

Vial de vidrio de tipo I, cerrado con un tapón de caucho de clorobutilo o bromobutilo, con 2 ml de agua para preparaciones inyectables.

El medicamento se suministra en uno de los siguientes formatos:

- ADYNOVI con el dispositivo BAXJECT II HI-Flow: cada envase contiene un vial de polvo, un vial con disolvente y un dispositivo para la reconstitución (BAXJECT II HI-Flow).
- ADYNOVI en el sistema BAXJECT III: cada envase contiene un sistema BAXJECT III listo para usar en un blíster sellado, con el vial de polvo y el vial con disolvente preensamblados para su reconstitución.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

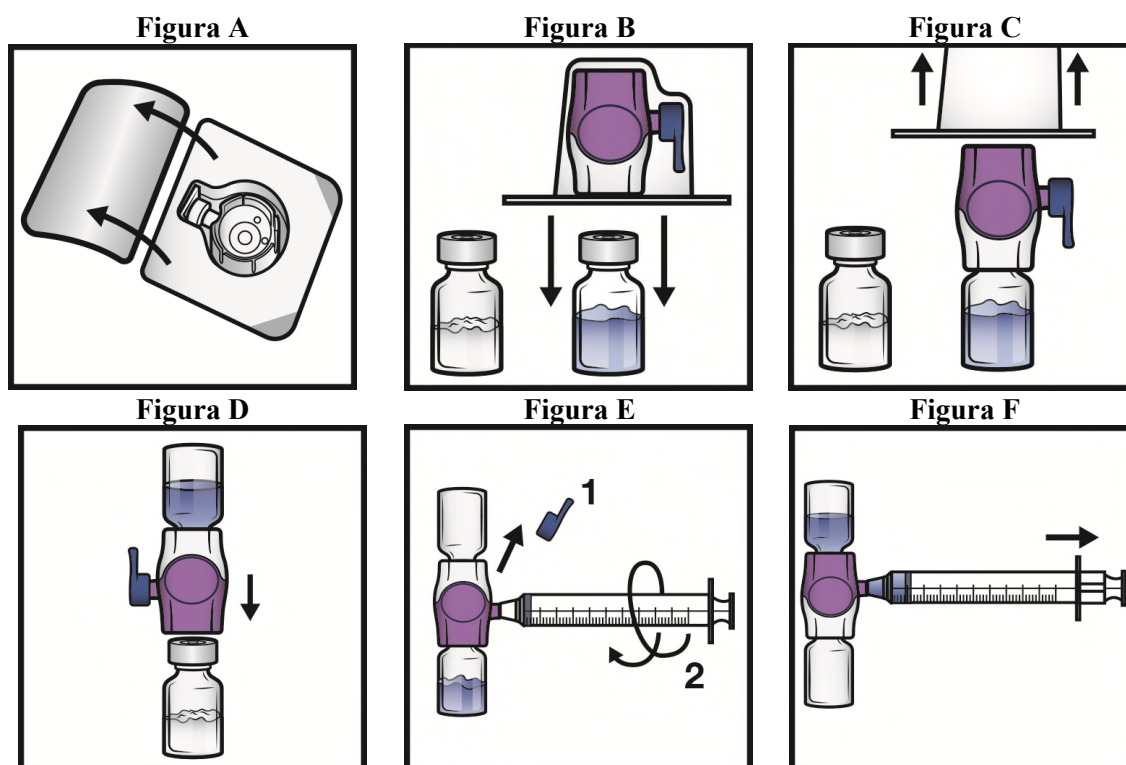
Antes de administrar el medicamento reconstituido, se debe examinar visualmente para comprobar que no contenga partículas ni haya cambiado de color. La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente. No se deben utilizar las soluciones que estén turbias o contengan sedimentos.

Después de la reconstitución, el pH de la solución está entre 6,7 y 7,3. La osmolalidad es ≥ 380 mOsmol/kg.

Preparación y reconstitución con el dispositivo BAXJECT II Hi-Flow:

Para la reconstitución, utilice únicamente el vial con disolvente y el dispositivo de reconstitución incluidos en el envase.

1. Durante el procedimiento de reconstitución, utilizar una técnica aséptica (en condiciones de limpieza y pocos gérmenes) y una superficie de trabajo plana.
2. Antes de usarlos, esperar a que los viales de polvo y de disolvente alcancen la temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C).
3. Retirar los protectores de plástico de los viales de polvo y de disolvente.
4. Limpiar los tapones de caucho con una toallita impregnada en alcohol y esperar a que se sequen antes de utilizar los viales.
5. Abrir el envoltorio del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow quitando la tapa sin tocar el interior (Figura A). No sacar el dispositivo del envoltorio.
6. Dar la vuelta al envoltorio. Presionar en posición recta para introducir totalmente la punta de plástico transparente a través del tapón del vial de disolvente (Figura B).
7. Coger el envoltorio del BAXJECT II Hi-Flow por su extremo y sacar el dispositivo (Figura C). No quitar el protector azul del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow. No tocar la punta de plástico morada expuesta.
8. Dar la vuelta al sistema para que el vial de disolvente quede en la parte superior. Introducir rápidamente toda la punta de plástico morada en el tapón del vial de polvo presionándolo en posición recta (Figura D). El vacío hará que el disolvente penetre en el vial de polvo.
9. Agitar con suavidad hasta que el polvo esté completamente disuelto. No refrigerar tras la reconstitución.



Administración

- Antes de administrar la solución reconstituida, examinarla visualmente para comprobar que no contenga partículas ni haya cambiado de color.
 - El aspecto de la solución reconstituida es transparente e incoloro.
 - No utilice la solución si observa partículas o cambio de color.
- Administrar lo antes posible, nunca más de 3 horas tras la reconstitución.

Pasos para la administración

1. Quitar el protector azul del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow (Figura E). **No introducir aire en la jeringa.** Conectar la jeringa al dispositivo BAXJECT II Hi-Flow. Se recomienda utilizar una jeringa Luer-lock.
2. Dar la vuelta al sistema (el vial de polvo estará ahora en la parte superior). Introducir la solución reconstituida en la jeringa, tirando del émbolo hacia atrás lentamente (Figura F).
3. Desconectar la jeringa; colocar una aguja adecuada e inyectar por vía intravenosa. Si un paciente va a recibir más de un vial de ADYNOVI, se puede introducir el contenido de varios viales en la misma jeringa.
Se necesita un dispositivo BAXJECT II Hi-Flow distinto para reconstituir cada vial de ADYNOVI con el disolvente.
4. Administrar durante un periodo de hasta 5 minutos (la velocidad de perfusión máxima es de 10 ml por min).

Se recomienda de forma encarecida registrar el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administre ADYNOVI. El vial de polvo lleva etiquetas que se pueden retirar.

Reconstitución con el sistema BAXJECT III

No utilizar si la tapa del blíster no está perfectamente sellada.

1. Si el medicamento se encuentra todavía en la nevera, coger de la nevera el blíster sellado (contiene los viales de polvo y disolvente preensamblados en el sistema para su reconstitución) y esperar a que alcance la temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C).
2. Lavar las manos con jabón y agua templada.
3. Abrir el blíster de ADYNOVI quitando la tapa. Sacar el sistema BAXJECT III del blíster.
4. Colocar el vial de polvo en una superficie plana con el vial de disolvente encima (Figura 1). El vial de disolvente tiene una raya azul. No quitar el protector azul hasta que se le indique más adelante.
5. Mientras sujeta el vial de polvo con una mano en el sistema BAXJECT III, presionar con fuerza el vial de disolvente con la otra mano hasta que el sistema quede totalmente contraído y el disolvente entre dentro del vial de polvo (Figura 2). No inclinar el sistema hasta que haya finalizado la transferencia.
6. Comprobar que ha finalizado la transferencia del disolvente. Agitar con suavidad hasta que todo el material se haya disuelto (Figura 3). Comprobar que el polvo esté completamente disuelto; si no es así, toda la solución reconstituida no pasará a través del filtro del dispositivo. El medicamento se disuelve de forma rápida (normalmente en menos de 1 minuto). Después de la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y libre de partículas.

Figura 1

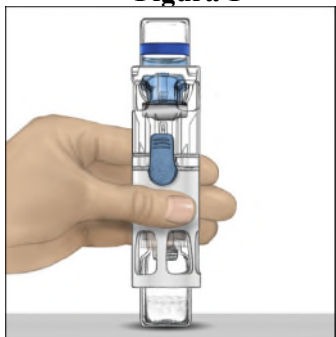


Figura 2

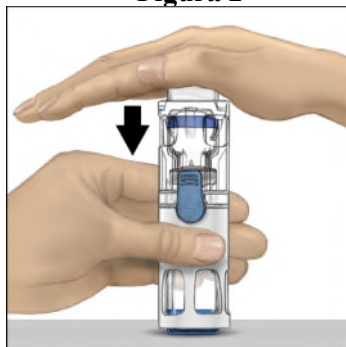
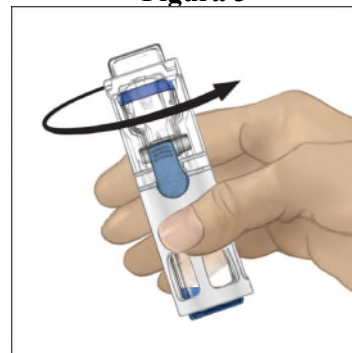
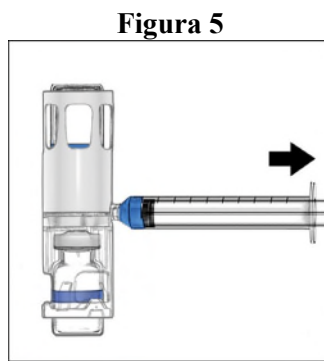
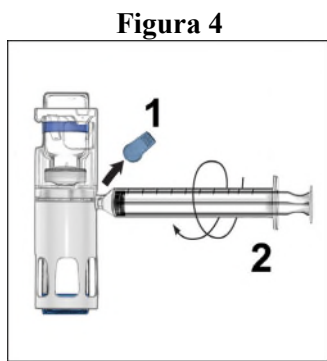


Figura 3





Administración

- Antes de administrar la solución reconstituida, examinarla visualmente para comprobar que no contenga partículas ni haya cambiado de color.
 - El aspecto de la solución reconstituida es transparente e incoloro.
 - No utilice la solución si observa partículas o cambio de color.
- Administrar lo antes posible, nunca más de 3 horas tras la reconstitución.

Pasos para la administración

1. Quite el protector azul del dispositivo BAXJECT III (Figura 4). **No introducir aire en la jeringa.** Conecte la jeringa al dispositivo BAXJECT III. Se recomienda utilizar una jeringa Luer-lock.
2. Dar la vuelta al sistema (el vial de polvo estará ahora en la parte superior). Introducir la solución reconstituida en la jeringa, tirando del émbolo hacia atrás lentamente (Figura 5).
3. Desconectar la jeringa; colocar una aguja adecuada e inyectar por vía intravenosa. Si un paciente va a recibir más de un vial de ADYNOVI, se puede introducir el contenido de varios viales en la misma jeringa.
4. Administrar durante un periodo de hasta 5 minutos (la velocidad de perfusión máxima es de 10 ml por min).

Se recomienda de forma encarecida registrar el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administre ADYNOVI. El blíster lleva etiquetas que se pueden retirar.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 08/enero/2018

Fecha de la última renovación: 09/noviembre/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

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

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes>

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Estudio posautorización de seguridad (EPAS): con objeto de investigar los efectos potenciales de la acumulación de PEG en el plexo coroideo del cerebro y otros tejidos/órganos, el TAC deberá realizar un estudio posautorización de seguridad y presentar sus resultados de conformidad con un protocolo acordado.	3T/4T 2030

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ENVASE EXTERIOR (DISPOSITIVO BAXJECT II HI-FLOW)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADYNOVI 250 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable
rurioctocog alfa pegol (factor VIII humano de coagulación recombinante pegilado)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 vial: 250 UI de rurioctocog alfa pegol, 50 UI/ml tras la reconstitución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, dihidrato de trehalosa, histidina, glutatión, cloruro de sodio, cloruro cálcico dihidratado, tris(hidroximetil)aminometano, polisorbato 80

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

1 vial de polvo, 1 vial con 5 ml de disolvente, 1 dispositivo BAXJECT II HI-Flow.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa tras la reconstitución.
Para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Utilizar en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Conservación a temperatura ambiente al final del mes-3:

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viena
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1247/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ADYNOVI 250

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL PARA EL POLVO (DISPOSITIVO BAXJECT II HI-FLOW)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

ADYNOVI 250 UI/5 ml polvo para solución inyectable

rurioctocog alfa pegol
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

250 UI

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE EXTERIOR (DISPOSITIVO BAXJECT II HI-FLOW)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADYNOVI 500 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable
rurioctocog alfa pegol (factor VIII humano de coagulación recombinante pegilado)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 vial: 500 UI de rurioctocog alfa pegol, 100 UI/ml tras la reconstitución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, dihidrato de trehalosa, histidina, glutatión, cloruro de sodio, cloruro cálcico dihidratado, tris(hidroximetil)aminometano, polisorbato 80

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

1 vial de polvo, 1 vial con 5 ml de disolvente, 1 dispositivo BAXJECT II HI-Flow.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa tras la reconstitución.
Para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Utilizar en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Conservación a temperatura ambiente al final del mes-3:

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viena
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1247/007

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ADYNOVI 500

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL PARA EL POLVO (DISPOSITIVO BAXJECT II HI-FLOW)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

ADYNOVI 500 UI/5 ml polvo para solución inyectable

rurioctocog alfa pegol
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

500 UI

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE EXTERIOR (DISPOSITIVO BAXJECT II HI-FLOW)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADYNOVI 1 000 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable
rurioctocog alfa pegol (factor VIII humano de coagulación recombinante pegilado)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 vial: 1 000 UI de rurioctocog alfa pegol, 200 UI/ml tras de reconstitución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, dihidrato de trehalosa, histidina, glutatión, cloruro de sodio, cloruro cálcico dihidratado, tris(hidroximetil)aminometano, polisorbato 80

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

1 vial de polvo, 1 vial con 5 ml de disolvente, 1 dispositivo BAXJECT II HI-Flow.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa tras la reconstitución.
Para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Utilizar en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Conservación a temperatura ambiente al final del mes-3:

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viena
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1247/011

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ADYNOVI 1000

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL PARA EL POLVO (DISPOSITIVO BAXJECT II HI-FLOW)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

ADYNOVI 1 000 UI/5 ml polvo para solución inyectable

rurioctocog alfa pegol
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 000 UI

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ENVASE EXTERIOR (DISPOSITIVO BAXJECT II HI-FLOW)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADYNOVI 2 000 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable

rurioctocog alfa pegol (factor VIII humano de coagulación recombinante pegilado)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 vial: 2 000 UI de rurioctocog alfa pegol, 400 UI/ml tras la reconstitución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, dihidrato de trehalosa, histidina, glutatión, cloruro de sodio, cloruro cálcico dihidratado, tris(hidroximetil)aminometano, polisorbato 80

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

1 vial de polvo, 1 vial con 5 ml de disolvente, 1 dispositivo BAXJECT II HI-Flow.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa tras la reconstitución.

Para un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Utilizar en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Conservación a temperatura ambiente al final del mes-3:

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viena
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1247/013

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ADYNOVI 2000

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL PARA EL POLVO (DISPOSITIVO BAXJECT II HI-FLOW)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

ADYNOVI 2 000 UI/5 ml polvo para solución inyectable

rurioctocog alfa pegol
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2 000 UI

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE EXTERIOR (DISPOSITIVO BAXJECT II HI-FLOW)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADYNOVI 3 000 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable

rurioctocog alfa pegol (factor VIII humano de coagulación recombinante pegilado)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 vial: 3 000 UI de rurioctocog alfa pegol, 600 UI/ml tras su reconstitución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, dihidrato de trehalosa, histidina, glutatión, cloruro de sodio, cloruro cálcico dihidratado, tris(hidroximetil)aminometano, polisorbato 80

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

1 vial de polvo, 1 vial con 5 ml de disolvente, 1 dispositivo BAXJECT II Hi-Flow.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa tras la reconstitución.

Para un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Utilizar en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Conservación a temperatura ambiente al final del mes-3:

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viena
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1247/015

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ADYNOVI 3000

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL PARA EL POLVO (DISPOSITIVO BAXJECT II HI-FLOW)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

ADYNOVI 3 000 UI/5 ml polvo para solución inyectable

rurioctocog alfa pegol
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

3 000 UI

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL PARA EL DISOLVENTE (DISPOSITIVO BAXJECT II HI-FLOW)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para ADYNOVI
Agua para preparaciones inyectables
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

5 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ENVASE EXTERIOR (SISTEMA BAXJECT III)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADYNOVI 250 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable

rurioctocog alfa pegol (factor VIII humano de coagulación recombinante pegilado)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 vial: 250 UI de rurioctocog alfa pegol, 50 UI/ml tras la reconstitución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, dihidrato de trehalosa, histidina, glutatión, cloruro de sodio, cloruro cálcico dihidratado, tris(hidroximetil)aminometano, polisorbato 80

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

1 vial de polvo y 1 vial con 5 ml de disolvente preensamblados en el sistema BAXJECT III.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa tras la reconstitución.

Para un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Utilizar en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Conservación a temperatura ambiente al final del mes-3:

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viena
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1247/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ADYNOVI 250

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

ETIQUETA DEL BLÍSTER (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADYNOVI 250 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable
rurioctocog alfa pegol

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Innovations GmbH

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Vía intravenosa tras la reconstitución.
Utilizar en las 3 horas siguientes a la reconstitución.
No utilizar si el embalaje está abierto o dañado.
Viales de polvo y de disolvente preensamblados en el sistema BAXJECT III.

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

ETIQUETA DEL ENSAMBLAJE (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADYNOVI 250

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Innovations GmbH

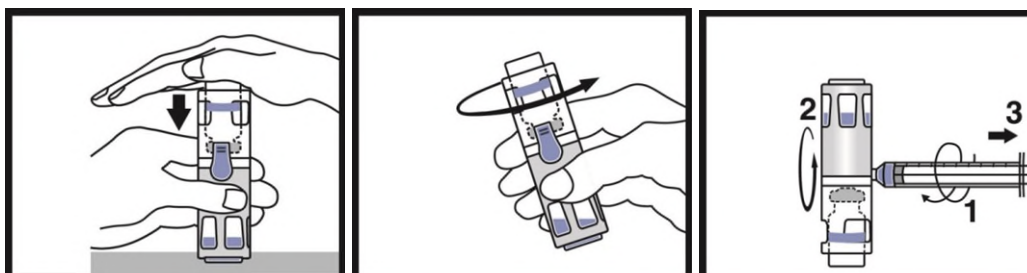
3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL PARA EL POLVO (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

ADYNOVI 250

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ENVASE EXTERIOR (SISTEMA BAXJECT III)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADYNOVI 500 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable

rurioctocog alfa pegol (factor VIII humano de coagulación recombinante pegilado)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 vial: 500 UI de rurioctocog alfa pegol, 100 UI/ml tras la reconstitución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, dihidrato de trehalosa, histidina, glutatión, cloruro de sodio, cloruro cálcico dihidratado, tris(hidroximetil)aminometano, polisorbato 80

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

1 vial de polvo y 1 vial con 5 ml de disolvente preensamblados en el sistema BAXJECT III.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa tras la reconstitución.

Para un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Utilizar en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Conservación a temperatura ambiente al final del mes-3:

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viena
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1247/008

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ADYNOVI 500

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

ETIQUETA DEL BLÍSTER (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADYNOVI 500 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable
rurioctocog alfa pegol

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Innovations GmbH

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Vía intravenosa tras la reconstitución.
Utilizar en las 3 horas siguientes a la reconstitución.
No utilizar si el embalaje está abierto o dañado.
Viales de polvo y de disolvente preensamblados en el sistema BAXJECT III.

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

ETIQUETA DEL ENSAMBLAJE (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADYNOVI 500

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Innovations GmbH

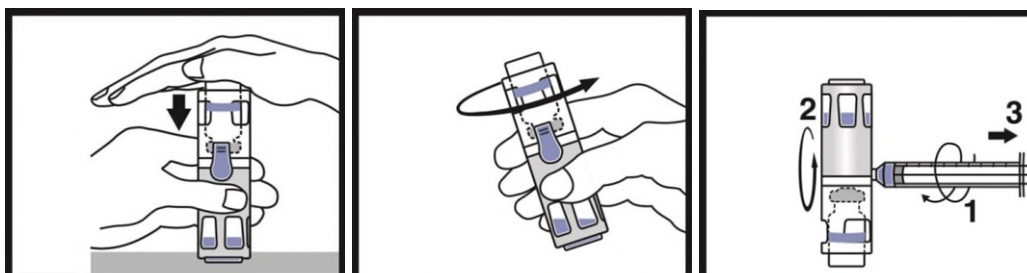
3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL PARA EL POLVO (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

ADYNOVI 500

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ENVASE EXTERIOR (SISTEMA BAXJECT III)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADYNOVI 1 000 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable
rurioctocog alfa pegol (factor VIII humano de coagulación recombinante pegilado)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 vial: 1 000 UI de rurioctocog alfa pegol, 200 UI/ml tras la reconstitución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, dihidrato de trehalosa, histidina, glutatión, cloruro de sodio, cloruro cálcico dihidratado, tris(hidroximetil)aminometano, polisorbato 80

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

1 vial de polvo y 1 vial con 5 ml de disolvente preensamblados en el sistema BAXJECT III.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa tras la reconstitución.
Para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Utilizar en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Conservación a temperatura ambiente al final del mes-3:

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viena
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1247/012

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ADYNOVI 1000

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

ETIQUETA DEL BLÍSTER (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADYNOVI 1 000 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable
rurioctocog alfa pegol

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Innovations GmbH

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Vía intravenosa tras la reconstitución.
Utilizar en las 3 horas siguientes a la reconstitución.
No utilizar si el embalaje está abierto o dañado.
Viales de polvo y de disolvente preensamblados en el sistema BAXJECT III.

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

ETIQUETA DEL ENSAMBLAJE (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADYNOVI 1 000

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Innovations GmbH

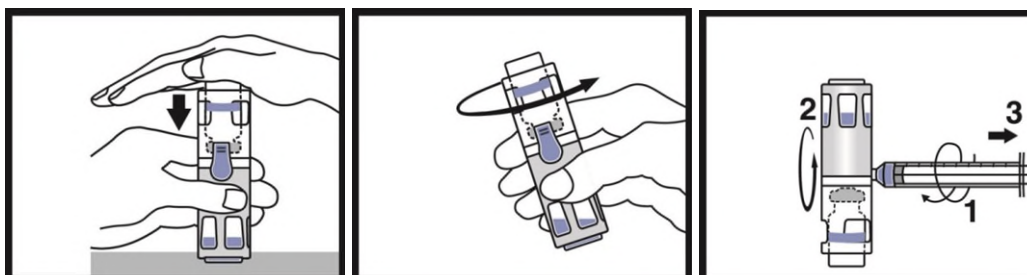
3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL PARA EL POLVO (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

ADYNOVI 1 000

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ENVASE EXTERIOR (SISTEMA BAXJECT III)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADYNOVI 2 000 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable

rurioctocog alfa pegol (factor VIII humano de coagulación recombinante pegilado)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 vial: 2 000 UI de rurioctocog alfa pegol, 400 UI/ml tras la reconstitución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, dihidrato de trehalosa o, histidina, glutatión, cloruro de sodio, cloruro cálcico dihidratado, tris(hidroximetil)aminometano, polisorbato 80

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

1 vial de polvo y 1 vial con 5 ml de disolvente preensamblados en el sistema BAXJECT III.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa tras la reconstitución.

Para un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Utilizar en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Conservación a temperatura ambiente al final del mes-3:

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viena
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1247/014

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ADYNOVI 2000

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

ETIQUETA DEL BLÍSTER (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADYNOVI 2 000 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable
rurioctocog alfa pegol

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Innovations GmbH

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Vía intravenosa tras la reconstitución.
Utilizar en las 3 horas siguientes a la reconstitución.
No utilizar si el embalaje está abierto o dañado.
Viales de polvo y de disolvente preensamblados en el sistema BAXJECT III.

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

ETIQUETA DEL ENSAMBLAJE (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADYNOVI 2 000

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Innovations GmbH

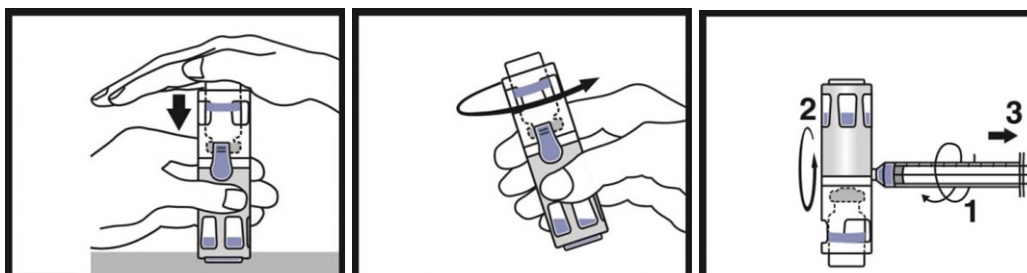
3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL PARA EL POLVO (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

ADYNOVI 2 000

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ENVASE EXTERIOR (SISTEMA BAXJECT III)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADYNOVI 3000 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable

ruriotocog alfa pegol (factor VIII humano de coagulación recombinante pegilado)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 vial: 3000 UI de ruriotocog alfa pegol, 600 UI/ml tras la reconstitución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, dihidrato de trehalosa, histidina, glutatión, cloruro de sodio, cloruro cálcico dihidratado, tris(hidroximetil)aminometano, polisorbato 80

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

1 vial de polvo y 1 vial con 5 ml de disolvente preensamblados en el sistema BAXJECT III.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa tras la reconstitución.

Para un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Utilizar en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Conservación a temperatura ambiente al final del mes-3:

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viena
Austria

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1247/016

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ADYNOVI 3000

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

ETIQUETA DEL BLÍSTER (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADYNOVI 3000 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable

rurioctocog alfa pegol

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Innovations GmbH

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Vía intravenosa tras la reconstitución.

Utilizar en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

No utilizar si el embalaje está abierto o dañado.

Viales de polvo y de disolvente preensamblados en el sistema BAXJECT III.

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

ETIQUETA DEL ENSAMBLAJE (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADYNOVI 3000

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Innovations GmbH

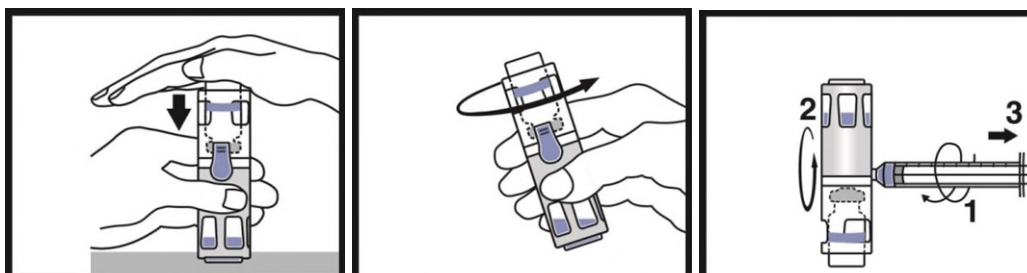
3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL PARA EL POLVO (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

ADYNOVI 3000

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL PARA EL DISOLVENTE (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para ADYNOVI
Agua para preparaciones inyectables
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE EXTERIOR (DISPOSITIVO BAXJECT II HI-FLOW)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADYNOVI 250 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable
rurioctocog alfa pegol (factor VIII humano de coagulación recombinante pegilado)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 vial: 250 UI de rurioctocog alfa pegol, 125 UI/ml tras la reconstitución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, dihidrato de trehalosa, histidina, glutatión, cloruro de sodio, cloruro cálcico dihidratado, tris(hidroximetil)aminometano, polisorbato 80

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

1 vial de polvo, 1 vial con 2 ml de disolvente, 1 dispositivo BAXJECT II HI-Flow.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa tras la reconstitución.
Para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Utilizar en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Conservación a temperatura ambiente al final del mes-3:

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viena
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1247/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ADYNOVI 250

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL PARA EL POLVO (DISPOSITIVO BAXJECT II HI-FLOW)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

ADYNOVI 250 UI/2 ml polvo para solución inyectable

rurioctocog alfa pegol
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

250 UI

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE EXTERIOR (DISPOSITIVO BAXJECT II HI-FLOW)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADYNOVI 500 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable
rurioctocog alfa pegol (factor VIII humano de coagulación recombinante pegilado)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 vial: 500 UI de rurioctocog alfa pegol, 250 UI/ml tras la reconstitución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, dihidrato de trehalosa, histidina, glutatión, cloruro de sodio, cloruro cálcico dihidratado, tris(hidroximetil)aminometano, polisorbato 80

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

1 vial de polvo, 1 vial con 2 ml de disolvente, 1 dispositivo BAXJECT II HI-Flow.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa tras la reconstitución.
Para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Utilizar en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Conservación a temperatura ambiente al final del mes-3:

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viena
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1247/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ADYNOVI 500

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL PARA EL POLVO (DISPOSITIVO BAXJECT II HI-FLOW)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

ADYNOVI 500 UI/2 ml polvo para solución inyectable

rurioctocog alfa pegol
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

500 UI

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE EXTERIOR (DISPOSITIVO BAXJECT II HI-FLOW)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADYNOVI 1 000 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable
rurioctocog alfa pegol (factor VIII humano de coagulación recombinante pegilado)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 vial: 1 000 UI de rurioctocog alfa pegol, 500 UI/ml tras la reconstitución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, dihidrato de trehalosa, histidina, glutatión, cloruro de sodio, cloruro cálcico dihidratado, tris(hidroximetil)aminometano, polisorbato 80

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

1 vial de polvo, 1 vial con 2 ml de disolvente, 1 dispositivo BAXJECT II HI-Flow.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa tras la reconstitución.
Para un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Utilizar en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Conservación a temperatura ambiente al final del mes-3:

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viena
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1247/009

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ADYNOVI 1000

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL PARA EL POLVO (DISPOSITIVO BAXJECT II HI-FLOW)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

ADYNOVI 1 000 UI/2 ml polvo para solución inyectable
rurioctocog alfa pegol
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para un solo uso.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 000 UI

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL PARA EL DISOLVENTE (DISPOSITIVO BAXJECT II HI-FLOW)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para ADYNOVI
Agua para preparaciones inyectables
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ENVASE EXTERIOR (SISTEMA BAXJECT III)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADYNOVI 250 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable

rurioctocog alfa pegol (factor VIII humano de coagulación recombinante pegilado)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 vial: 250 UI de rurioctocog alfa pegol, 125 UI/ml tras la reconstitución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, t dihidrato de trehalosa, histidina, glutatión, cloruro de sodio, cloruro cálcico dihidratado, tris(hidroximetil)aminometano, polisorbato 80

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

1 vial de polvo y 1 vial con 2 ml de disolvente preensamblados en el sistema BAXJECT III.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa tras la reconstitución.

Para un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Utilizar en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Conservación a temperatura ambiente al final del mes-3:

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viena
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1247/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ADYNOVI 250

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

ETIQUETA DEL BLÍSTER (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADYNOVI 250 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable

rurioctocog alfa pegol

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Innovations GmbH

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Vía intravenosa tras la reconstitución.

Utilizar en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

No utilizar si el embalaje está abierto o dañado.

Viales de polvo y de disolvente preensamblados en el sistema BAXJECT III.

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

ETIQUETA DEL ENSAMBLAJE (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADYNOVI 250

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Innovations GmbH

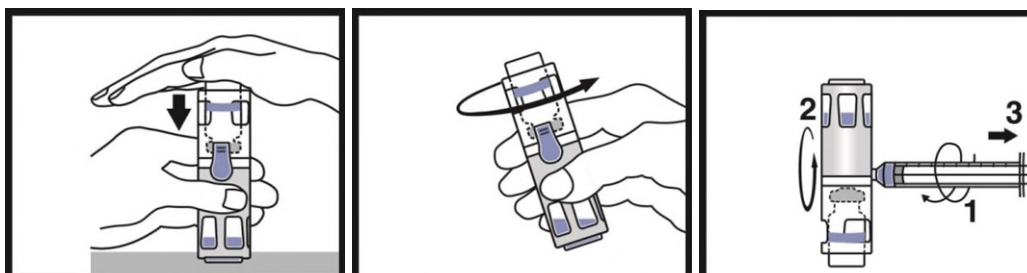
3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL PARA EL POLVO (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

ADYNOVI 250

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE EXTERIOR (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADYNOVI 500 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable

rurioctocog alfa pegol (factor VIII humano de coagulación recombinante pegilado)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 vial: 500 UI de rurioctocog alfa pegol, 250 UI/ml tras la reconstitución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, dihidrato de trehalosa, histidina, glutatión, cloruro de sodio, cloruro cálcico dihidratado, tris(hidroximetil)aminometano, polisorbato 80

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

1 vial de polvo y 1 vial con 2 ml de disolvente preensamblados en el sistema BAXJECT III.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa tras la reconstitución.

Para un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Utilizar en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Conservación a temperatura ambiente al final del mes-3:

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viena
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1247/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ADYNOVI 500

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

ETIQUETA DEL BLÍSTER (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADYNOVI 500 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable
rurioctocog alfa pegol

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Innovations GmbH

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Vía intravenosa tras la reconstitución.
Utilizar en las 3 horas siguientes a la reconstitución.
No utilizar si el embalaje está abierto o dañado.
Viales de polvo y de disolvente preensamblados en el sistema BAXJECT III.

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

ETIQUETA DEL ENSAMBLAJE (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADYNOVI 500

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Innovations GmbH

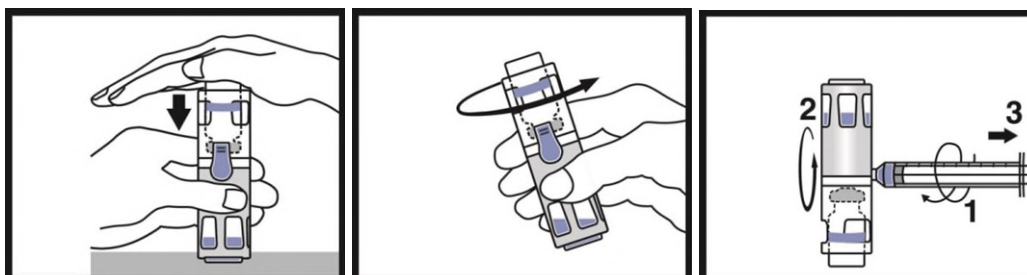
3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL PARA EL POLVO (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

ADYNOVI 500

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ENVASE EXTERIOR (SISTEMA BAXJECT III)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ADYNOVI 1 000 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable

rurioctocog alfa pegol (factor VIII humano de coagulación recombinante pegilado)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 vial: 1 000 UI de rurioctocog alfa pegol, 500 UI/ml tras la reconstitución.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol, dihidrato de trehalosa, histidina, glutatión, cloruro de sodio, cloruro cálcico dihidratado, tris(hidroximetil)aminometano, polisorbato 80

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

1 vial de polvo y 1 vial con 2 ml de disolvente preensamblados en el sistema BAXJECT III.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa tras la reconstitución.

Para un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Utilizar en las 3 horas siguientes a la reconstitución.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Conservación a temperatura ambiente al final del mes-3:

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Innovations GmbH
A-1221 Viena
Austria

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1247/010

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

ADYNOVI 1000

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

ETIQUETA DEL BLÍSTER (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADYNOVI 1 000 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable
rurioctocog alfa pegol

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Innovations GmbH

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

Vía intravenosa tras la reconstitución.
Utilizar en las 3 horas siguientes a la reconstitución.
No utilizar si el embalaje está abierto o dañado.
Viales de polvo y de disolvente preensamblados en el sistema BAXJECT III.

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

ETIQUETA DEL ENSAMBLAJE (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADYNOVI 1 000

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Baxalta Innovations GmbH

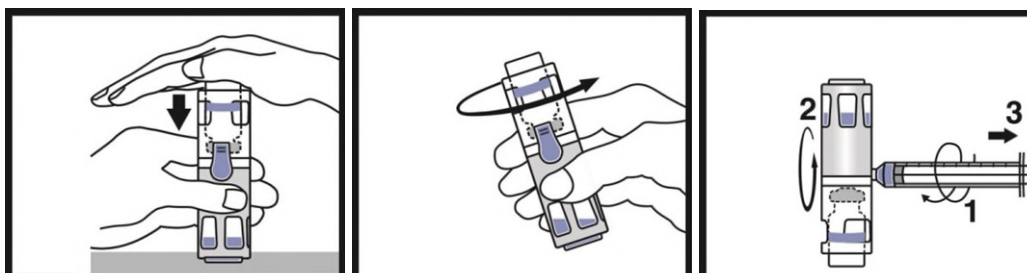
3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS



**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL PARA EL POLVO (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

ADYNOVI 1 000

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL PARA EL DISOLVENTE (SISTEMA BAXJECT III)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para ADYNOVI
Agua para preparaciones inyectables
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

ADYNOVI 250 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable
ADYNOVI 500 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable
ADYNOVI 1 000 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable
ADYNOVI 2 000 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable
ADYNOVI 3000 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable

rurioctocog alfa pegol (factor VIII humano de coagulación recombinante pegilado)

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es ADYNOVI y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ADYNOVI
3. Cómo usar ADYNOVI
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ADYNOVI
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es ADYNOVI y para qué se utiliza

ADYNOVI contiene el principio activo rurioctocog alfa pegol, factor VIII humano de coagulación pegilado. El factor VIII humano de coagulación se ha modificado para prolongar la duración de su acción. El factor VIII es necesario para que la sangre forme coágulos y para detener los sangrados. En los pacientes con hemofilia A (falta congénita de factor VIII) no está presente o no actúa de forma correcta.

ADYNOVI se utiliza para el tratamiento y la prevención del sangrado en pacientes a partir de 12 años con hemofilia A (un trastorno hemorrágico hereditario provocado por la ausencia de factor VIII).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ADYNOVI

No use ADYNOVI

- si es alérgico a rurioctocog alfa pegol, octocog alfa o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si es alérgico a las proteínas de ratón o hámster

Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Advertencias y precauciones

Es importante mantener un registro del número de lote de su ADYNOVI. Por lo tanto, cada vez que obtenga un nuevo envase de ADYNOVI, anote la fecha y el número de lote (que está en el cartonaje después de la abreviatura “Lote”) y guarde esta información en un lugar seguro.

Consulte a su médico antes de empezar a usar ADYNOVI.

Existe un riesgo muy pequeño de que sufra una reacción anafiláctica (una reacción alérgica grave repentina) a ADYNOVI. Debe conocer los signos iniciales de las reacciones alérgicas, tales como erupción, habón urticarial, ronchas, picor generalizado, hinchazón de labios y lengua, dificultad para respirar, ruidos al respirar (sibilancia), opresión en el pecho, sensación de malestar general y mareo. Estos podrían ser síntomas iniciales de shock anafiláctico. Otros síntomas pueden incluir mareo intenso, pérdida de conciencia y mucha dificultad para respirar.

Si aparece alguno de estos síntomas, interrumpa de forma inmediata la inyección y consulte a su médico. Los síntomas graves, como la dificultad para respirar y el (pre)desmayo, necesitan tratamiento urgente.

Si sufre de alguna enfermedad cardíaca, informe a su médico, ya que existe un riesgo mayor de complicaciones por formación de coágulos en la sangre.

Pacientes que desarrollan inhibidores del factor VIII

La formación de inhibidores (anticuerpos) es una complicación conocida que se puede producir durante el tratamiento con todos los medicamentos compuestos por factor VIII. Estos inhibidores, en especial en grandes cantidades, impiden que el tratamiento funcione de forma correcta, por lo que a usted y a su hijo se les controlará cuidadosamente por si desarrollan dichos inhibidores. Si su hemorragia o la de su hijo no se está controlando con ADYNOVI, consulte a su médico de forma inmediata.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si necesita utilizar un catéter venoso central (CVC), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con dicho dispositivo, tales como infecciones locales, presencia de bacterias en sangre y trombosis en la zona del catéter.

Niños y adolescentes

ADYNOVI solo se puede utilizar en adolescentes y adultos (mayores de 12 años). Las advertencias y precauciones que se indican también se aplican a los adolescentes.

Otros medicamentos y ADYNOVI

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. La hemofilia A afecta solo en raras ocasiones a las mujeres. Por tanto, no se dispone de experiencia en relación con el uso de ADYNOVI durante el embarazo y la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de ADYNOVI sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

ADYNOVI contiene sodio

ADYNOVI contiene hasta 12,42 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) por vial. Esto equivale al 0,62 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto. Dependiendo de su peso corporal y de su dosis de ADYNOVI, podría recibir más de un vial. Esto debe ser tenido en cuenta si usted sigue una dieta baja en sal.

3. Cómo usar ADYNOVI

El tratamiento con ADYNOVI lo iniciará y supervisará un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con hemofilia A.

Su médico calculará su dosis de ADYNOVI en función de su estado y peso corporal y de si se utiliza para la prevención o para el tratamiento del sangrado. La frecuencia de la administración dependerá de cómo actúe ADYNOVI en su caso. El tratamiento de sustitución con ADYNOVI es normalmente un tratamiento de por vida.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Prevención del sangrado

La dosis habitual de ADYNOVI es de 40 a 50 UI por kg de peso corporal, administrada 2 veces por semana.

Tratamiento del sangrado

La dosis de ADYNOVI se calcula en función de su peso corporal y de los niveles de factor VIII que se quieren conseguir. Los niveles de factor VIII a alcanzar dependerán de la gravedad y de la localización del sangrado.

Consulte a su médico si cree que el efecto de ADYNOVI es insuficiente.

Su médico le realizará los análisis de laboratorio adecuados para asegurarse que tiene los niveles adecuados de factor VIII. Esto es, especialmente, importante si se va a someter a cirugía mayor.

Uso en niños y adolescentes

ADYNOVI solo se puede utilizar en adolescentes y adultos (mayores de 12 años). La dosis para los adolescentes se calcula también según el peso corporal y es la misma que para los adultos.

Cómo se administra ADYNOVI

Normalmente el médico o el enfermero inyectan ADYNOVI en una vena (vía intravenosa). Usted o cualquier otra persona pueden administrar también la inyección de ADYNOVI pero solo después de recibir la formación adecuada. Las instrucciones detalladas para la autoadministración se describen al final de este prospecto.

Si usa más ADYNOVI del que debe

Siga exactamente las instrucciones de administración de ADYNOVI indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas. Si se inyecta una dosis mayor de ADYNOVI de la recomendada, consulte con su médico lo antes posible.

Si olvidó usar ADYNOVI

No se inyecte una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Adminístrese la siguiente inyección como está establecido y continúe como le había indicado su médico.

Si interrumpe el tratamiento con ADYNOVI

No deje de usar ADYNOVI sin consultarlo con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si se producen **reacciones alérgicas (anafilácticas) graves y repentinas, se debe parar de forma inmediata la inyección. Contacte con su médico de forma inmediata** si tiene alguno de los siguientes síntomas iniciales de las reacciones alérgicas:

- erupción, habón urticarial, ronchas, picor generalizado,
- hinchazón de labios y lengua,
- dificultad para respirar, ruidos al respirar, opresión en el pecho,
- sensación de malestar general,
- mareo y pérdida de conciencia.

Los síntomas graves, como la dificultad para respirar y el (casi)desmayo, necesitan un tratamiento urgente inmediato.

En los pacientes que han recibido tratamiento previo con factor VIII (más de 150 días de tratamiento), se pueden formar anticuerpos inhibidores (ver sección 2) con poca frecuencia (menos de 1 de cada 100 pacientes). Si esto sucede, el medicamento que toma puede dejar de funcionar correctamente y usted puede sufrir un sangrado persistente. En ese caso, contacte con su médico de forma inmediata.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
Cefalea

Efectos secundarios frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Náuseas
Diarrea
Erupción
Mareo
Habón urticarial

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Rubefacción, reacción alérgica (hipersensibilidad)
Inhibidores del factor VIII (para pacientes que hayan recibido tratamiento anterior con factor VIII (más de 150 días de tratamiento))
Aumento de algún tipo de glóbulos blancos
Reacción a la perfusión
Enrojecimiento del ojo
Reacción adversa al fármaco de la piel

Efectos adversos con frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Reacciones potencialmente mortales (anafilaxia)

Otros efectos adversos en niños

Se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños sean los mismos que en los adultos.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de ADYNOVI

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Durante su periodo de validez, el vial de polvo se puede conservar a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante un periodo único que no supere los 3 meses. En ese caso, este medicamento caduca al final de este periodo de 3 meses o en la fecha de caducidad impresa en el vial de producto, lo que ocurra antes. Por favor, anote en el envase exterior la fecha de finalización del periodo de conservación a temperatura ambiente de 3 meses. El medicamento no se puede refrigerar de nuevo después de conservarse a temperatura ambiente. No refrigerar el medicamento después de la preparación.

Utilizar el medicamento en un plazo de 3 horas tras la disolución completa del polvo.

Este medicamento es para un solo uso. Eliminar la solución no utilizada de forma adecuada.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de ADYNOVI

- El principio activo es ruriotocog alfa pegol (factor VIII humano de coagulación producido mediante tecnología de DNA recombinante). Cada vial de polvo contiene nominalmente 250, 500, 1 000, 2 000 UI o 3 000 UI de ruriotocog alfa pegol.
- El vial de disolvente contiene 5 ml de agua para preparaciones inyectables.
- Los demás ingredientes son manitol, dihidrato de trehalosa, histidina, glutatión, cloruro sódico, cloruro cálcico dihidratado, tris(hidroximetil)aminometano y polisorbato 80. Ver sección 2 “ADYNOVI contiene sodio”.

Aspecto del producto y contenido del envase

ADYNOVI se suministra en forma de polvo y disolvente para solución inyectable (polvo para solución inyectable). El polvo es un polvo de color blanco a blanquecino que se desmenuza. El disolvente es una solución incolora transparente. Después de su reconstitución, la solución es transparente, incolora y libre de partículas extrañas.

Cada envase contiene un vial de polvo, un vial con disolvente y un dispositivo para la reconstitución (BAXJECT II HI-Flow).

Titular de la autorización de comercialización

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Viena

Fabricante

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Takeda HELLAS S.A.
Tel: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Takeda Farmacéutica España, S.A.
Tel: +34 917 90 42 22

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447

medinfoEMEA@takeda.com

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

Instrucciones para la preparación y administración

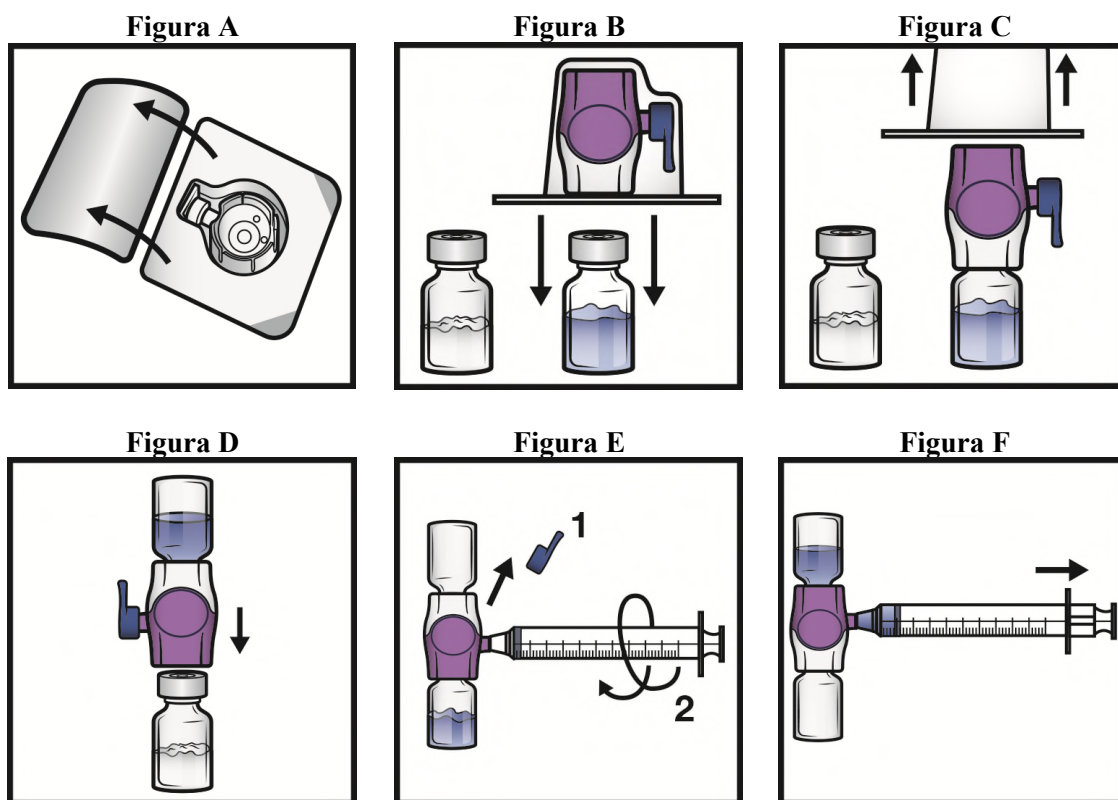
Utilizar solo el disolvente y el dispositivo de reconstitución para preparar la solución que se incluyen en cada envase de ADYNOVI. El polvo no se debe mezclar con otros medicamentos ni disolventes, ni utilizarse con otros dispositivos de reconstitución.

Se recomienda de forma encarecida registrar el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administre ADYNOVI. El vial de polvo lleva etiquetas que se pueden quitar.

Instrucciones para la reconstitución

- No utilizar después de la fecha de caducidad que aparece en las etiquetas y el envase.

- No utilizar si el dispositivo BAXJECT II HI-Flow, el sistema estéril de protección o su envase está dañado o muestra algún signo de deterioro.
1. Durante el procedimiento de reconstitución, utilizar una técnica aséptica (en condiciones de limpieza y pocos gérmenes) y una superficie de trabajo plana.
 2. Antes de usarlos, esperar a que los viales de polvo y de disolvente alcancen la temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C).
 3. Retirar los protectores de plástico de los viales de polvo y de disolvente.
 4. Limpiar los tapones de caucho con una toallita impregnada en alcohol y esperar a que se sequen antes de utilizar los viales.
 5. Abrir el envoltorio del dispositivo BAXJECT II HI-Flow quitando la tapa sin tocar el interior (Figura A). No sacar el dispositivo del envoltorio.
 6. Dar la vuelta al envoltorio. Presionar en posición recta para introducir totalmente la punta de plástico transparente a través del tapón del vial de disolvente (Figura B).
 7. Coger el envoltorio del BAXJECT II HI-Flow por su extremo y sacar el dispositivo (Figura C). No quitar el protector azul del dispositivo BAXJECT II HI-Flow. No tocar la punta de plástico morada expuesta.
 8. Dar la vuelta al sistema para que el vial de disolvente quede en la parte superior. Introducir rápidamente toda la punta de plástico morada en el tapón del vial de polvo presionándolo en posición recta (Figura D). El vacío hará que el disolvente penetre en el vial de polvo.
 9. Agitar con suavidad hasta que el polvo esté completamente disuelto. No refrigerar tras la reconstitución.



Instrucciones para la inyección

Nota importante:

- Examinar la solución preparada para detectar partículas o cambios de color antes de la administración (la solución debe ser transparente, incolora y libre de partículas). No utilizar ADYNOVI si la solución no es totalmente transparente o el producto no está disuelto completamente.

1. Quitar el protector azul de dispositivo BAXJECT II Hi-Flow (Figura E). **No introducir aire en la jeringa.** Conectar la jeringa al dispositivo BAXJECT II Hi-Flow. Se recomienda utilizar una jeringa Luer-lock.
2. Dar la vuelta al sistema (el vial de polvo estará ahora en la parte superior). Introducir la solución reconstituida en la jeringa, tirando del émbolo hacia atrás lentamente (Figura F).
3. Desconectar la jeringa; colocar una aguja adecuada e inyectar por vía intravenosa. Si un paciente va a recibir más de un vial de ADYNOVI, se puede introducir el contenido de varios viales en la misma jeringa.
Se necesita un dispositivo BAXJECT II Hi-Flow distinto para reconstituir cada vial de ADYNOVI con el disolvente.
4. Administrar durante un periodo de hasta 5 minutos (la velocidad de perfusión máxima es de 10 ml por min).
5. Eliminar la solución no utilizada de forma adecuada.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Tratamiento a demanda

En el caso de los episodios de sangrado siguientes, la actividad de factor VIII no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática dada (en % de la normalidad o UI/dl) en el periodo correspondiente. La siguiente tabla se puede utilizar como guía posológica en cirugía y en los episodios de sangrado:

Tabla 1: Guía posológica en episodios de sangrado y cirugía

Grado de sangrado/tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (% o UI/dl)	Frecuencia de las dosis (horas)/duración del tratamiento (días)
Hemorragia Hemartrosis incipiente o sangrado muscular u oral.	20 – 40	Repetir las inyecciones cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio de sangrado se haya resuelto, en función del dolor, o hasta que se produzca la cicatrización.
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30 – 60	Repetir las inyecciones cada 12 a 24 horas durante 3–4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda se hayan resuelto.
Hemorragias potencialmente mortales.	60 – 100	Repetir las inyecciones cada 8 a 24 horas hasta que el riesgo desaparezca.
Cirugía <i>Menor</i> Incluyendo extracción dental	30 – 60	Cada 24 horas al menos 1 día, hasta que se produzca la cicatrización.
<i>Mayor</i>	80 – 100 (pre y posoperatorio)	Repetir las inyecciones cada 8 a 24 horas hasta que la herida cicatrice de forma adecuada y después continuar el tratamiento al menos otros 7 días para mantener una actividad de factor VIII del 30 % al 60 % (UI/dl).

Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo, la dosis recomendada es de 40 a 50 UI de ADYNOVI por kg de peso corporal dos veces a la semana a intervalos de 3 a 4 días. Los ajustes de las dosis y los intervalos de administración se pueden considerar basados en niveles de factor VIII obtenidos y en la tendencia hemorrágica individual.

Población pediátrica

La posología del tratamiento a demanda en los pacientes pediátricos (12 a 18 años de edad) es la misma que para los pacientes adultos. El tratamiento profiláctico para pacientes de 12 a <18 años es el mismo que para los pacientes adultos. No se ha establecido todavía la seguridad a largo plazo de ADYNOVI en niños menores de 12 años. Los ajustes de las dosis y los intervalos de administración se pueden considerar basados en niveles de factor VIII obtenidos y en la tendencia hemorrágica individual.

Prospecto: información para el usuario

ADYNOVI 250 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable
ADYNOVI 500 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable
ADYNOVI 1 000 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable
ADYNOVI 2 000 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable
ADYNOVI 3000 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable

rurioctocog alfa pegol (factor VIII humano de coagulación recombinante pegilado)

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es ADYNOVI y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ADYNOVI
3. Cómo usar ADYNOVI
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ADYNOVI
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es ADYNOVI y para qué se utiliza

ADYNOVI contiene el principio activo rurioctocog alfa pegol, factor VIII humano de coagulación pegilado. El factor VIII humano de coagulación se ha modificado para prolongar la duración de su acción. El factor VIII es necesario para que la sangre forme coágulos y para detener los sangrados. En los pacientes con hemofilia A (falta congénita de factor VIII) no está presente o no actúa de forma correcta.

ADYNOVI se utiliza para el tratamiento y la prevención del sangrado en pacientes a partir de 12 años con hemofilia A (un trastorno hemorrágico hereditario provocado por la ausencia de factor VIII).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ADYNOVI

No use ADYNOVI

- si es alérgico a rurioctocog alfa pegol, octocog alfa o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si es alérgico a las proteínas de ratón o hámster

Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Advertencias y precauciones

Es importante mantener un registro del número de lote de su ADYNOVI. Por lo tanto, cada vez que obtenga un nuevo envase de ADYNOVI, anote la fecha y el número de lote (que está en el cartonaje después de la abreviatura “Lote”) y guarde esta información en un lugar seguro.

Consulte a su médico antes de empezar a usar ADYNOVI.

Existe un riesgo muy pequeño de que sufra una reacción anafiláctica (una reacción alérgica grave repentina) a ADYNOVI. Debe conocer los signos iniciales de las reacciones alérgicas, tales como erupción, habón urticarial, ronchas, picor generalizado, hinchazón de labios y lengua, dificultad para respirar, ruidos al respirar (sibilancia), opresión en el pecho, sensación de malestar general y mareo. Estos podrían ser síntomas iniciales de shock anafiláctico. Otros síntomas pueden incluir mareo intenso, pérdida de conciencia y mucha dificultad para respirar.

Si aparece alguno de estos síntomas, interrumpa de forma inmediata la inyección y consulte a su médico. Los síntomas graves, como la dificultad para respirar y el (pre)desmayo, necesitan tratamiento urgente.

Si sufre de alguna enfermedad cardíaca, informe a su médico, ya que existe un riesgo mayor de complicaciones por formación de coágulos en la sangre.

Pacientes que desarrollan inhibidores del factor VIII

La formación de inhibidores (anticuerpos) es una complicación conocida que se puede producir durante el tratamiento con todos los medicamentos compuestos por factor VIII. Estos inhibidores, en especial en grandes cantidades, impiden que el tratamiento funcione de forma correcta, por lo que a usted y a su hijo se les controlará cuidadosamente por si desarrollan dichos inhibidores. Si su hemorragia o la de su hijo no se está controlando con ADYNOVI, consulte a su médico de forma inmediata.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si necesita utilizar un catéter venoso central (CVC), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con dicho dispositivo, tales como infecciones locales, presencia de bacterias en sangre y trombosis en la zona del catéter.

Niños y adolescentes

ADYNOVI solo se puede utilizar en adolescentes y adultos (mayores de 12 años). Las advertencias y precauciones que se indican también se aplican a los adolescentes.

Otros medicamentos y ADYNOVI

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. La hemofilia A afecta solo en raras ocasiones a las mujeres. Por tanto, no se dispone de experiencia en relación con el uso de ADYNOVI durante el embarazo y la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de ADYNOVI sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

ADYNOVI contiene sodio

ADYNOVI contiene hasta 12,42 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) por vial. Esto equivale al 0,62 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto. Dependiendo de su peso corporal y de su dosis de ADYNOVI, podría recibir más de un vial. Esto debe ser tenido en cuenta si usted sigue una dieta baja en sal.

3. Cómo usar ADYNOVI

El tratamiento con ADYNOVI lo iniciará y supervisará un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con hemofilia A.

Su médico calculará su dosis de ADYNOVI en función de su estado y peso corporal y de si se utiliza para la prevención o para el tratamiento del sangrado. La frecuencia de la administración dependerá de cómo actúe ADYNOVI en su caso. El tratamiento de sustitución con ADYNOVI es normalmente un tratamiento de por vida.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Prevención del sangrado

La dosis habitual de ADYNOVI es de 40 a 50 UI por kg de peso corporal, administrada 2 veces por semana.

Tratamiento del sangrado

La dosis de ADYNOVI se calcula en función de su peso corporal y de los niveles de factor VIII que se quieren conseguir. Los niveles de factor VIII a alcanzar dependerán de la gravedad y de la localización del sangrado.

Consulte a su médico si cree que el efecto de ADYNOVI es insuficiente.

Su médico le realizará los análisis de laboratorio adecuados para asegurarse que tiene los niveles adecuados de factor VIII. Esto es, especialmente, importante si se va a someter a cirugía mayor.

Uso en niños y adolescentes

ADYNOVI solo se puede utilizar en adolescentes y adultos (mayores de 12 años). La dosis para los adolescentes se calcula también según el peso corporal y es la misma que para los adultos.

Cómo se administra ADYNOVI

Normalmente el médico o el enfermero inyectan ADYNOVI en una vena (vía intravenosa). Usted o cualquier otra persona pueden administrar también la inyección de ADYNOVI pero solo después de recibir la formación adecuada. Las instrucciones detalladas para la autoadministración se describen al final de este prospecto.

Si usa más ADYNOVI del que debe

Siga exactamente las instrucciones de administración de ADYNOVI indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas. Si se inyecta una dosis mayor de ADYNOVI de la recomendada, consulte con su médico lo antes posible.

Si olvidó usar ADYNOVI

No se inyecte una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Adminístrese la siguiente inyección como está establecido y continúe como le había indicado su médico.

Si interrumpe el tratamiento con ADYNOVI

No deje de usar ADYNOVI sin consultarlo con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si se producen **reacciones alérgicas (anafilácticas) graves y repentinas, se debe parar de forma inmediata la inyección. Contacte con su médico de forma inmediata** si tiene alguno de los siguientes síntomas iniciales de las reacciones alérgicas:

- erupción, habón urticarial, ronchas, picor generalizado,
- hinchazón de labios y lengua,
- dificultad para respirar, ruidos al respirar, opresión en el pecho,
- sensación de malestar general,
- mareo y pérdida de conciencia.

Los síntomas graves, como la dificultad para respirar y el (casi)desmayo, necesitan un tratamiento urgente inmediato.

En los pacientes que han recibido tratamiento previo con factor VIII (más de 150 días de tratamiento), se pueden formar anticuerpos inhibidores (ver sección 2) con poca frecuencia (menos de 1 de cada 100 pacientes). Si esto sucede, el medicamento que toma puede dejar de funcionar correctamente y usted puede sufrir un sangrado persistente. En ese caso, contacte con su médico de forma inmediata.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
Cefalea

Efectos secundarios frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Náuseas
Diarrea
Erupción
Mareo
Habón urticarial

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Rubefacción, reacción alérgica (hipersensibilidad)
Inhibidores del factor VIII (para pacientes que hayan recibido tratamiento anterior con factor VIII (más de 150 días de tratamiento))
Aumento de algún tipo de glóbulos blancos
Reacción a la perfusión
Enrojecimiento del ojo
Reacción adversa al fármaco de la piel

Efectos adversos con frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Reacciones potencialmente mortales (anafilaxia)

Otros efectos adversos en niños

Se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños sean los mismos que en los adultos.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de ADYNOVI

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Durante su periodo de validez, el vial de polvo se puede conservar a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante un periodo único que no supere los 3 meses. En ese caso, este medicamento caduca al final de este periodo de 3 meses o en la fecha de caducidad impresa en el vial de producto, lo que ocurra antes. Por favor, anote en el envase exterior la fecha de finalización del periodo de conservación a temperatura ambiente de 3 meses. El medicamento no se puede refrigerar de nuevo después de conservarse a temperatura ambiente. No refrigerar el medicamento después de la preparación.

Utilizar el medicamento en un plazo de 3 horas tras la disolución completa del polvo.

Este medicamento es para un solo uso. Eliminar la solución no utilizada de forma adecuada.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de ADYNOVI

- El principio activo es ruriotocog alfa pegol (factor VIII humano de coagulación producido mediante tecnología de DNA recombinante). Cada vial de polvo contiene nominalmente 250, 500, 1 000, 2 000 o 3 000 UI de ruriotocog alfa pegol.
- El vial de disolvente contiene 5 ml de agua para preparaciones inyectables.
- Los demás ingredientes son manitol, dihidrato de trehalosa, histidina, glutatión, cloruro sódico, cloruro cálcico dihidratado, tris(hidroximetil)aminometano y polisorbato 80. Ver sección 2 “ADYNOVI contiene sodio”.

Aspecto del producto y contenido del envase

ADYNOVI se suministra en forma de polvo y disolvente para solución inyectable (polvo para solución inyectable). El polvo es un polvo de color blanco a blanquecino que se desmenuza. El disolvente es una solución incolora transparente. Después de su reconstitución, la solución es transparente, incolora y libre de partículas extrañas.

Titular de la autorización de comercialización

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Viena

Fabricante

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Takeda HELLAS S.A.
Tel: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

Instrucciones para la preparación y administración

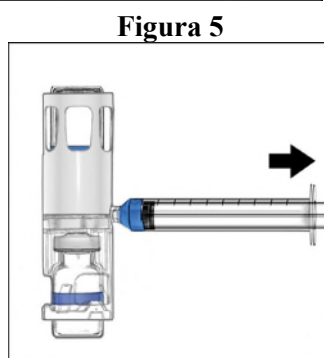
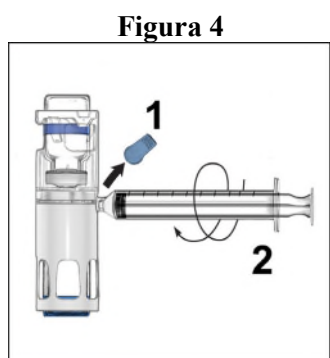
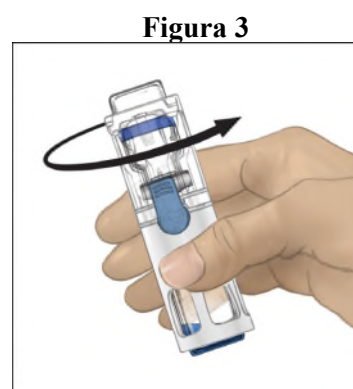
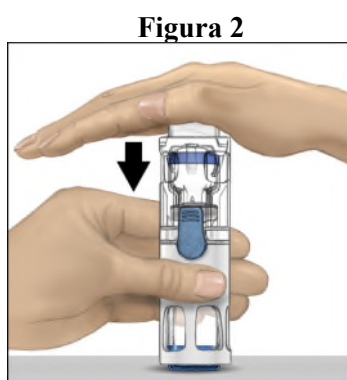
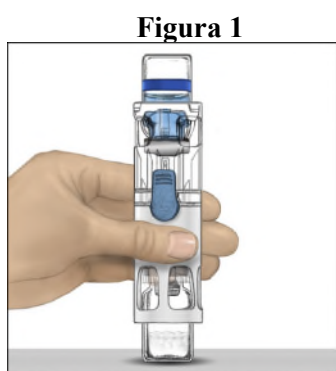
ADYNOVI no se debe mezclar con otros medicamentos ni disolventes.

Se recomienda de forma encarecida registrar el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administre ADYNOVI. El blíster lleva etiquetas que se pueden quitar.

Instrucciones para la reconstitución

- No utilizar después de la fecha de caducidad que aparece en las etiquetas y el envase.
 - No utilizar si la tapa del blíster no está perfectamente sellada.
 - No refrigerar el medicamento después de la preparación.
1. Si el medicamento se encuentra todavía en la nevera, coger de la nevera el blíster sellado (contiene los viales de polvo y disolvente preensamblados en el sistema para su reconstitución) y esperar a que alcance la temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C).

2. Lavar las manos con jabón y agua templada.
3. Abrir el blíster de ADYNOVI quitando la tapa. Sacar el sistema BAXJECT III del blíster.
4. Colocar el vial de polvo en una superficie plana con el vial de disolvente encima (Figura 1). El vial de disolvente tiene una raya azul. No quitar el protector azul hasta que se le indique más adelante.
5. Mientras sujeta el vial de polvo con una mano en el sistema BAXJECT III, presionar con fuerza el vial de disolvente con la otra mano hasta que el sistema quede totalmente contraído y el disolvente entre dentro del vial de polvo (Figura 2). No inclinar el sistema hasta que haya finalizado la transferencia.
6. Comprobar que ha finalizado la transferencia del disolvente. Agitar con suavidad hasta que todo el material se haya disuelto (Figura 3). Comprobar que el polvo esté completamente disuelto; si no es así, toda la solución reconstituida no pasará a través del filtro del dispositivo. El medicamento se disuelve rápidamente (normalmente en menos de 1 minuto). Tras la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y libre de partículas extrañas.



Instrucciones para la inyección

Durante la administración, se necesita una técnica antiséptica (en condiciones de limpieza y pocos gérmenes).

Nota importante:

- Examinar la solución preparada para detectar partículas o cambios de color antes de la administración (la solución debe ser transparente, incolora y libre de partículas). No utilizar si la solución no es totalmente transparente o el producto no está disuelto completamente.
1. Quitar el protector azul del dispositivo BAXJECT III (Figura 4). **No introducir aire en la jeringa.** Conectar la jeringa al BAXJECT III. Se recomienda utilizar una jeringa Luer-lock.
 2. Dar la vuelta al sistema (el vial de polvo estará ahora en la parte superior). Introducir la solución reconstituida en la jeringa, tirando del émbolo hacia atrás lentamente (Figura 5).
 3. Desconecte la jeringa, conecte una aguja de palomilla a la jeringa e inyectar la solución reconstituida en una vena. La solución se debe administrar lentamente, a una velocidad determinada de acuerdo con el nivel de comodidad del paciente, que no supere los 10 ml por minuto. (Ver sección 4 "Posibles efectos adversos").

4. Eliminar la solución no utilizada de forma apropiada.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Tratamiento a demanda

En el caso de los episodios de sangrado siguientes, la actividad de factor VIII no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática dada (en % de la normalidad o UI/dl) en el periodo correspondiente. La siguiente tabla se puede utilizar como guía posológica en cirugía y en los episodios de sangrado:

Tabla 1: Guía posológica de dosificación en episodios de sangrado y cirugía

Grado de sangrado/tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (% o UI/dl)	Frecuencia de las dosis (horas)/duración del tratamiento (días)
Hemorragia Hemartrosis incipiente o sangrado muscular u oral.	20 – 40	Repetir las inyecciones cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio de sangrado se haya resuelto, en función del dolor, o hasta que se produzca la cicatrización.
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30 – 60	Repetir las inyecciones cada 12 a 24 horas durante 3–4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda se hayan resuelto.
Hemorragias potencialmente mortales.	60 – 100	Repetir las inyecciones cada 8 a 24 horas hasta que el riesgo desaparezca.
Cirugía <i>Menor</i> Incluyendo extracción dental	30 – 60	Cada 24 horas al menos 1 día, hasta que se produzca la cicatrización.
<i>Mayor</i>	80 – 100 (pre y posoperatorio)	Repetir las inyecciones cada 8 a 24 horas hasta que la herida cicatrice de forma adecuada y después continuar el tratamiento al menos otros 7 días para mantener una actividad de factor VIII del 30 % al 60 % (UI/dl).

Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo, la dosis recomendada es de 40 a 50 UI de ADYNOVI por kg de peso corporal dos veces a la semana a intervalos de 3 a 4 días. Los ajustes de las dosis y los intervalos de administración se pueden considerar basados en niveles de factor VIII obtenidos y en la tendencia hemorrágica individual.

Población pediátrica

La posología del tratamiento a demanda en los pacientes pediátricos (12 a 18 años de edad) es la misma que para los pacientes adultos. El tratamiento profiláctico para pacientes de 12 a <18 años es el mismo que para los pacientes adultos. No se ha establecido todavía la seguridad a largo plazo de ADYNOVI en niños menores de 12 años. Los ajustes de las dosis y los intervalos de administración se pueden considerar basados en niveles de factor VIII obtenidos y en la tendencia hemorrágica individual.

Prospecto: información para el usuario

ADYNOVI 250 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable
ADYNOVI 500 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable
ADYNOVI 1 000 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable

rurioctocog alfa pegol (factor VIII humano de coagulación recombinante pegilado)

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es ADYNOVI y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ADYNOVI
3. Cómo usar ADYNOVI
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ADYNOVI
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es ADYNOVI y para qué se utiliza

ADYNOVI contiene el principio activo rurioctocog alfa pegol, factor VIII humano de coagulación pegilado. El factor VIII humano de coagulación se ha modificado para prolongar la duración de su acción. El factor VIII es necesario para que la sangre forme coágulos y para detener los sangrados. En los pacientes con hemofilia A (falta congénita de factor VIII) no está presente o no actúa de forma correcta.

ADYNOVI se utiliza para el tratamiento y la prevención del sangrado en pacientes a partir de 12 años con hemofilia A (un trastorno hemorrágico hereditario provocado por la ausencia de factor VIII).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ADYNOVI

No use ADYNOVI

- si es alérgico a rurioctocog alfa pegol, octocog alfa o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si es alérgico a las proteínas de ratón o hámster

Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Advertencias y precauciones

Es importante mantener un registro del número de lote de su ADYNOVI. Por lo tanto, cada vez que obtenga un nuevo envase de ADYNOVI, anote la fecha y el número de lote (que está en el cartonaje después de la abreviatura “Lote”) y guarde esta información en un lugar seguro.

Consulte a su médico antes de empezar a usar ADYNOVI.

Existe un riesgo muy pequeño de que sufra una reacción anafiláctica (una reacción alérgica grave repentina) a ADYNOVI. Debe conocer los signos iniciales de las reacciones alérgicas, tales como erupción, habón urticarial, ronchas, picor generalizado, hinchazón de labios y lengua, dificultad para respirar, ruidos al respirar (sibilancia), opresión en el pecho, sensación de malestar general y mareo. Estos podrían ser síntomas iniciales de shock anafiláctico. Otros síntomas pueden incluir mareo intenso, pérdida de conciencia y mucha dificultad para respirar.

Si aparece alguno de estos síntomas, interrumpa de forma inmediata la inyección y consulte a su médico. Los síntomas graves, como la dificultad para respirar y el (pre)desmayo, necesitan tratamiento urgente.

Si sufre de alguna enfermedad cardíaca, informe a su médico, ya que existe un riesgo mayor de complicaciones por formación de coágulos en la sangre.

Pacientes que desarrollan inhibidores del factor VIII

La formación de inhibidores (anticuerpos) es una complicación conocida que se puede producir durante el tratamiento con todos los medicamentos compuestos por factor VIII. Estos inhibidores, en especial en grandes cantidades, impiden que el tratamiento funcione de forma correcta, por lo que a usted y a su hijo se les controlará cuidadosamente por si desarrollan dichos inhibidores. Si su hemorragia o la de su hijo no se está controlando con ADYNOVI, consulte a su médico de forma inmediata.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si necesita utilizar un catéter venoso central (CVC), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con dicho dispositivo, tales como infecciones locales, presencia de bacterias en sangre y trombosis en la zona del catéter.

Niños y adolescentes

ADYNOVI solo se puede utilizar en adolescentes y adultos (mayores de 12 años). Las advertencias y precauciones que se indican también se aplican a los adolescentes.

Otros medicamentos y ADYNOVI

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. La hemofilia A afecta solo en raras ocasiones a las mujeres. Por tanto, no se dispone de experiencia en relación con el uso de ADYNOVI durante el embarazo y la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de ADYNOVI sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

ADYNOVI contiene sodio

ADYNOVI contiene hasta 12,42 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) por vial. Esto equivale al 0,62 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto. Dependiendo de su peso corporal y de su dosis de ADYNOVI, podría recibir más de un vial. Esto debe ser tenido en cuenta si usted sigue una dieta baja en sal.

3. Cómo usar ADYNOVI

El tratamiento con ADYNOVI lo iniciará y supervisará un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con hemofilia A.

Su médico calculará su dosis de ADYNOVI en función de su estado y peso corporal y de si se utiliza para la prevención o para el tratamiento del sangrado. La frecuencia de la administración dependerá de cómo actúe ADYNOVI en su caso. El tratamiento de sustitución con ADYNOVI es normalmente un tratamiento de por vida.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Prevención del sangrado

La dosis habitual de ADYNOVI es de 40 a 50 UI por kg de peso corporal, administrada 2 veces por semana.

Tratamiento del sangrado

La dosis de ADYNOVI se calcula en función de su peso corporal y de los niveles de factor VIII que se quieren conseguir. Los niveles de factor VIII a alcanzar dependerán de la gravedad y de la localización del sangrado.

Consulte a su médico si cree que el efecto de ADYNOVI es insuficiente.

Su médico le realizará los análisis de laboratorio adecuados para asegurarse que tiene los niveles adecuados de factor VIII. Esto es, especialmente, importante si se va a someter a cirugía mayor.

Uso en niños y adolescentes

ADYNOVI solo se puede utilizar en adolescentes y adultos (mayores de 12 años). La dosis para los adolescentes se calcula también según el peso corporal y es la misma que para los adultos.

Cómo se administra ADYNOVI

Normalmente el médico o el enfermero inyectan ADYNOVI en una vena (vía intravenosa). Usted o cualquier otra persona pueden administrar también la inyección de ADYNOVI pero solo después de recibir la formación adecuada. Las instrucciones detalladas para la autoadministración se describen al final de este prospecto.

Si usa más ADYNOVI del que debe

Siga exactamente las instrucciones de administración de ADYNOVI indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas. Si se inyecta una dosis mayor de ADYNOVI de la recomendada, consulte con su médico lo antes posible.

Si olvidó usar ADYNOVI

No se inyecte una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Adminístrese la siguiente inyección como está establecido y continúe como le había indicado su médico.

Si interrumpe el tratamiento con ADYNOVI

No deje de usar ADYNOVI sin consultarlo con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si se producen **reacciones alérgicas (anafilácticas) graves y repentinas, se debe parar de forma inmediata la inyección. Contacte con su médico de forma inmediata** si tiene alguno de los siguientes síntomas iniciales de las reacciones alérgicas:

- erupción, habón urticarial, ronchas, picor generalizado,
- hinchazón de labios y lengua,
- dificultad para respirar, ruidos al respirar, opresión en el pecho,
- sensación de malestar general,
- mareo y pérdida de conciencia.

Los síntomas graves, como la dificultad para respirar y el (casi)desmayo, necesitan un tratamiento urgente inmediato.

En los pacientes que han recibido tratamiento previo con factor VIII (más de 150 días de tratamiento), se pueden formar anticuerpos inhibidores (ver sección 2) con poca frecuencia (menos de 1 de cada 100 pacientes). Si esto sucede, el medicamento que toma puede dejar de funcionar correctamente y usted puede sufrir un sangrado persistente. En ese caso, contacte con su médico de forma inmediata.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
Cefalea

Efectos secundarios frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Náuseas
Diarrea
Erupción
Mareo
Habón urticarial

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Rubefacción, reacción alérgica (hipersensibilidad)
Inhibidores del factor VIII (para pacientes que hayan recibido tratamiento anterior con factor VIII (más de 150 días de tratamiento))
Aumento de algún tipo de glóbulos blancos
Reacción a la perfusión
Enrojecimiento del ojo
Reacción adversa al fármaco de la piel

Efectos adversos con frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Reacciones potencialmente mortales (anafilaxia)

Otros efectos adversos en niños

Se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños sean los mismos que en los adultos.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de ADYNOVI

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Durante su periodo de validez, el vial de polvo se puede conservar a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante un periodo único que no supere los 3 meses. En ese caso, este medicamento caduca al final de este periodo de 3 meses o en la fecha de caducidad impresa en el vial de producto, lo que ocurra antes. Por favor, anote en el envase exterior del medicamento la fecha de finalización del periodo de conservación a temperatura ambiente de 3 meses. El medicamento no se puede refrigerar de nuevo después de conservarse a temperatura ambiente. No refrigerar el medicamento después de la preparación.

Utilizar el medicamento en un plazo de 3 horas tras la disolución completa del polvo.

Este medicamento es para un solo uso. Eliminar la solución no utilizada de forma adecuada.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de ADYNOVI

- El principio activo es ruriotocog alfa pegol (factor VIII humano de coagulación producido mediante tecnología de DNA recombinante). Cada vial de polvo contiene nominalmente 250, 500 o 1 000 UI de ruriotocog alfa pegol.
- El vial de disolvente contiene 2 ml de agua para preparaciones inyectables.
- Los demás ingredientes son manitol, dihidrato de trehalosa, histidina, glutatión, cloruro sódico, cloruro cálcico dihidratado, tris(hidroximetil)aminometano y polisorbato 80. Ver sección 2 “ADYNOVI contiene sodio”.

Aspecto del producto y contenido del envase

ADYNOVI se suministra en forma de polvo y disolvente para solución inyectable (polvo para solución inyectable). El polvo es un polvo de color blanco a blanquecino que se desmenuza. El disolvente es una solución incolora transparente. Después de su reconstitución, la solución es transparente, incolora y libre de partículas extrañas.

Cada envase contiene un vial de polvo, un vial con disolvente y un dispositivo para la reconstitución (BAXJECT II HI-Flow).

Titular de la autorización de comercialización

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Viena

Fabricante

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Takeda HELLAS S.A.
Tel: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Takeda Farmacéutica España, S.A.
Tel: +34 917 90 42 22

Polska

Takeda Pharma Sp. Z o.o.
Tel.: +48223062447

medinfoEMEA@takeda.com

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

Instrucciones para la preparación y administración

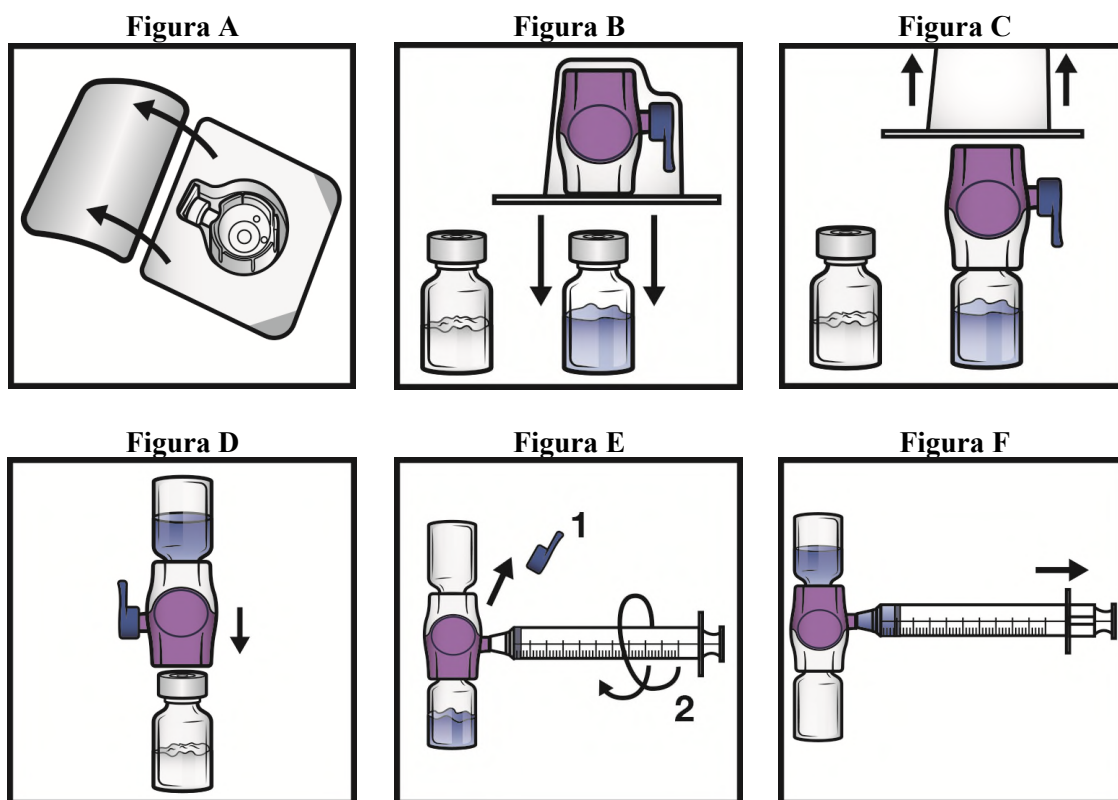
Utilizar solo el disolvente y el dispositivo de reconstitución para preparar la solución que se incluyen en cada envase de ADYNOVI. El polvo no se debe mezclar con otros medicamentos ni disolventes, ni utilizarse con otros dispositivos de reconstitución.

Se recomienda de forma encarecida registrar el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administre ADYNOVI. El vial de polvo lleva etiquetas que se pueden quitar.

Instrucciones para la reconstitución

- No utilizar después de la fecha de caducidad que aparece en las etiquetas y el envase.

- No utilizar si el dispositivo BAXJECT II HI-Flow, el sistema estéril de protección o su envase está dañado o muestra algún signo de deterioro.
1. Durante el procedimiento de reconstitución, utilizar una técnica aséptica (en condiciones de limpieza y pocos gérmenes) y una superficie de trabajo plana.
 2. Antes de usarlos, esperar a que los viales de polvo y de disolvente alcancen la temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C).
 3. Retirar los protectores de plástico de los viales de polvo y de disolvente.
 4. Limpiar los tapones de caucho con una toallita impregnada en alcohol y esperar a que se sequen antes de utilizar los viales.
 5. Abrir el envoltorio del dispositivo BAXJECT II HI-Flow quitando la tapa sin tocar el interior (Figura A). No sacar el dispositivo del envoltorio.
 6. Dar la vuelta al envoltorio. Presionar en posición recta para introducir totalmente la punta de plástico transparente a través del tapón del vial de disolvente (Figura B).
 7. Coger el envoltorio del BAXJECT II HI-Flow por su extremo y sacar el dispositivo (Figura C). No quitar el protector azul del dispositivo BAXJECT II HI-Flow. No tocar la punta de plástico morada expuesta.
 8. Dar la vuelta al sistema para que el vial de disolvente quede en la parte superior. Introducir rápidamente toda la punta de plástico morada en el tapón del vial de polvo presionándolo en posición recta (Figura D). El vacío hará que el disolvente penetre en el vial de polvo.
 9. Agitar con suavidad hasta que el polvo esté completamente disuelto. No refrigerar tras la reconstitución.



Instrucciones para la inyección

Nota importante:

- Examinar la solución preparada para detectar partículas o cambios de color antes de la administración (la solución debe ser transparente, incolora y libre de partículas). No utilizar ADYNOVI si la solución no es totalmente transparente o el producto no está disuelto completamente.

1. Quitar el protector azul del dispositivo BAXJECT II Hi-Flow (Figura E). **No introducir aire en la jeringa.** Conectar la jeringa al dispositivo BAXJECT II Hi-Flow. Se recomienda utilizar una jeringa Luer-lock.
2. Dar la vuelta al sistema (el vial de polvo estará ahora en la parte superior). Introducir la solución reconstituida en la jeringa, tirando del émbolo hacia atrás lentamente (Figura F).
3. Desconectar la jeringa; colocar una aguja adecuada e inyectar por vía intravenosa. Si un paciente va a recibir más de un vial de ADYNOVI, puede introducirse el contenido de varios viales en la misma jeringa.
Se necesita un dispositivo BAXJECT II Hi-Flow distinto para reconstituir cada vial de ADYNOVI con el disolvente.
4. Administrar durante un periodo de hasta 5 minutos (la velocidad de perfusión máxima es de 10 ml por min).
5. Eliminar la solución no utilizada de forma adecuada.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Tratamiento a demanda

En el caso de los episodios de sangrado siguientes, la actividad de factor VIII no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática dada (en % de la normalidad o UI/dl) en el periodo correspondiente. La siguiente tabla se puede utilizar como guía posológica en cirugía y en los episodios de sangrado:

Tabla 1: Guía posológica de dosificación en episodios de sangrado y cirugía

Grado de sangrado/tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (% o UI/dl)	Frecuencia de las dosis (horas)/duración del tratamiento (días)
Hemorragia Hemartrosis incipiente o sangrado muscular u oral.	20 – 40	Repetir las inyecciones cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio de sangrado se haya resuelto, en función del dolor, o hasta que se produzca la cicatrización.
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30 – 60	Repetir las inyecciones cada 12 a 24 horas durante 3–4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda se hayan resuelto.
Hemorragias potencialmente mortales.	60 – 100	Repetir las inyecciones cada 8 a 24 horas hasta que el riesgo desaparezca.
Cirugía <i>Menor</i> Incluyendo extracción dental	30 – 60	Cada 24 horas al menos 1 día, hasta que se produzca la cicatrización.
<i>Mayor</i>	80 – 100 (pre y posoperatorio)	Repetir las inyecciones cada 8 a 24 horas hasta que la herida cicatrice de forma adecuada y después continuar el tratamiento al menos otros 7 días para mantener una actividad de factor VIII del 30 % al 60 % (UI/dl).

Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo, la dosis recomendada es de 40 a 50 UI de ADYNOVI por kg de peso corporal dos veces a la semana a intervalos de 3 a 4 días. Los ajustes de las dosis y los intervalos de administración se pueden considerar basados en niveles de factor VIII obtenidos y en la tendencia hemorrágica individual.

Población pediátrica

La posología del tratamiento a demanda en los pacientes pediátricos (12 a 18 años de edad) es la misma que para los pacientes adultos. El tratamiento profiláctico para pacientes de 12 a <18 años es el mismo que para los pacientes adultos. No se ha establecido todavía la seguridad a largo plazo de ADYNOVI en niños menores de 12 años. Los ajustes de las dosis y los intervalos de administración se pueden considerar basados en niveles de factor VIII obtenidos y en la tendencia hemorrágica individual.

Prospecto: información para el usuario

ADYNOVI 250 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable
ADYNOVI 500 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable
ADYNOVI 1 000 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable

rurioctocog alfa pegol (factor VIII humano de coagulación recombinante pegilado)

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es ADYNOVI y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ADYNOVI
3. Cómo usar ADYNOVI
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de ADYNOVI
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es ADYNOVI y para qué se utiliza

ADYNOVI contiene el principio activo rurioctocog alfa pegol, factor VIII humano de coagulación pegilado. El factor VIII humano de coagulación se ha modificado para prolongar la duración de su acción. El factor VIII es necesario para que la sangre forme coágulos y para detener los sangrados. En los pacientes con hemofilia A (falta congénita de factor VIII) no está presente o no actúa de forma correcta.

ADYNOVI se utiliza para el tratamiento y la prevención del sangrado en pacientes a partir de 12 años con hemofilia A (un trastorno hemorrágico hereditario provocado por la ausencia de factor VIII).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar ADYNOVI

No use ADYNOVI

- si es alérgico a rurioctocog alfa pegol, octocog alfa o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si es alérgico a las proteínas de ratón o hámster

Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Advertencias y precauciones

Es importante mantener un registro del número de lote de su ADYNOVI. Por lo tanto, cada vez que obtenga un nuevo envase de ADYNOVI, anote la fecha y el número de lote (que está en el cartonaje después de la abreviatura “Lote”) y guarde esta información en un lugar seguro.

Consulte a su médico antes de empezar a usar ADYNOVI.

Existe un riesgo muy pequeño de que sufra una reacción anafiláctica (una reacción alérgica grave repentina) a ADYNOVI. Debe conocer los signos iniciales de las reacciones alérgicas, tales como erupción, habón urticarial, ronchas, picor generalizado, hinchazón de labios y lengua, dificultad para respirar, ruidos al respirar (sibilancia), opresión en el pecho, sensación de malestar general y mareo. Estos podrían ser síntomas iniciales de shock anafiláctico. Otros síntomas pueden incluir mareo intenso, pérdida de conciencia y mucha dificultad para respirar.

Si aparece alguno de estos síntomas, interrumpa de forma inmediata la inyección y consulte a su médico. Los síntomas graves, como la dificultad para respirar y el (pre)desmayo, necesitan tratamiento urgente.

Si sufre de alguna enfermedad cardíaca, informe a su médico, ya que existe un riesgo mayor de complicaciones por formación de coágulos en la sangre.

Pacientes que desarrollan inhibidores del factor VIII

La formación de inhibidores (anticuerpos) es una complicación conocida que se puede producir durante el tratamiento con todos los medicamentos compuestos por factor VIII. Estos inhibidores, en especial en grandes cantidades, impiden que el tratamiento funcione de forma correcta, por lo que a usted y a su hijo se les controlará cuidadosamente por si desarrollan dichos inhibidores. Si su hemorragia o la de su hijo no se está controlando con ADYNOVI, consulte a su médico de forma inmediata.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si necesita utilizar un catéter venoso central (CVC), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con dicho dispositivo, tales como infecciones locales, presencia de bacterias en sangre y trombosis en la zona del catéter.

Niños y adolescentes

ADYNOVI solo se puede utilizar en adolescentes y adultos (mayores de 12 años). Las advertencias y precauciones que se indican también se aplican a los adolescentes.

Otros medicamentos y ADYNOVI

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. La hemofilia A afecta solo en raras ocasiones a las mujeres. Por tanto, no se dispone de experiencia en relación con el uso de ADYNOVI durante el embarazo y la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de ADYNOVI sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

ADYNOVI contiene sodio

ADYNOVI contiene hasta 12,42 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) por vial. Esto equivale al 0,62 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto. Dependiendo de su peso corporal y de su dosis de ADYNOVI, podría recibir más de un vial. Esto debe ser tenido en cuenta si usted sigue una dieta baja en sal.

3. Cómo usar ADYNOVI

El tratamiento con ADYNOVI lo iniciará y supervisará un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con hemofilia A.

Su médico calculará su dosis de ADYNOVI en función de su estado y peso corporal y de si se utiliza para la prevención o para el tratamiento del sangrado. La frecuencia de la administración dependerá de cómo actúe ADYNOVI en su caso. El tratamiento de sustitución con ADYNOVI es normalmente un tratamiento de por vida.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Prevención del sangrado

La dosis habitual de ADYNOVI es de 40 a 50 UI por kg de peso corporal, administrada 2 veces por semana.

Tratamiento del sangrado

La dosis de ADYNOVI se calcula en función de su peso corporal y de los niveles de factor VIII que se quieren conseguir. Los niveles de factor VIII a alcanzar dependerán de la gravedad y de la localización del sangrado.

Consulte a su médico si cree que el efecto de ADYNOVI es insuficiente.

Su médico le realizará los análisis de laboratorio adecuados para asegurarse que tiene los niveles adecuados de factor VIII. Esto es, especialmente, importante si se va a someter a cirugía mayor.

Uso en niños y adolescentes

ADYNOVI solo se puede utilizar en adolescentes y adultos (mayores de 12 años). La dosis para los adolescentes se calcula también según el peso corporal y es la misma que para los adultos.

Cómo se administra ADYNOVI

Normalmente el médico o el enfermero inyectan ADYNOVI en una vena (vía intravenosa). Usted o cualquier otra persona pueden administrar también la inyección de ADYNOVI pero solo después de recibir la formación adecuada. Las instrucciones detalladas para la autoadministración se describen al final de este prospecto.

Si usa más ADYNOVI del que debe

Siga exactamente las instrucciones de administración de ADYNOVI indicadas por su médico. Consulte a su médico si tiene dudas. Si se inyecta una dosis mayor de ADYNOVI de la recomendada, consulte con su médico lo antes posible.

Si olvidó usar ADYNOVI

No se inyecte una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Adminístrese la siguiente inyección como está establecido y continúe como le había indicado su médico.

Si interrumpe el tratamiento con ADYNOVI

No deje de usar ADYNOVI sin consultarlo con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si se producen **reacciones alérgicas (anafilácticas) graves y repentinas, se debe parar de forma inmediata la inyección. Contacte con su médico de forma inmediata** si tiene alguno de los siguientes síntomas iniciales de las reacciones alérgicas:

- erupción, habón urticarial, ronchas, picor generalizado,
- hinchazón de labios y lengua,
- dificultad para respirar, ruidos al respirar, opresión en el pecho,
- sensación de malestar general,
- mareo y pérdida de conciencia.

Los síntomas graves, como la dificultad para respirar y el (casi)desmayo, necesitan un tratamiento urgente inmediato.

En los pacientes que han recibido tratamiento previo con factor VIII (más de 150 días de tratamiento), se pueden formar anticuerpos inhibidores (ver sección 2) con poca frecuencia (menos de 1 de cada 100 pacientes). Si esto sucede, el medicamento que toma puede dejar de funcionar correctamente y usted puede sufrir un sangrado persistente. En ese caso, contacte con su médico de forma inmediata.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
Cefalea

Efectos secundarios frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

Náuseas
Diarrea
Erupción
Mareo
Habón urticarial

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

Rubefacción, reacción alérgica (hipersensibilidad)
Inhibidores del factor VIII (para pacientes que hayan recibido tratamiento anterior con factor VIII (más de 150 días de tratamiento))
Aumento de algún tipo de glóbulos blancos
Reacción a la perfusión
Enrojecimiento del ojo
Reacción adversa al fármaco de la piel

Efectos adversos con frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Reacciones potencialmente mortales (anafilaxia)

Otros efectos adversos en niños

Se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños sean los mismos que en los adultos.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de ADYNOVI

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Durante su periodo de validez, el vial de polvo se puede conservar a temperatura ambiente (hasta 30 °C) durante un periodo único que no supere los 3 meses. En ese caso, este medicamento caduca al final de este periodo de 3 meses o en la fecha de caducidad impresa en el vial de producto, lo que ocurra antes. Por favor, anote en el envase exterior la fecha de finalización del periodo de conservación a temperatura ambiente de 3 meses. El medicamento no se puede refrigerar de nuevo después de conservarse a temperatura ambiente. No refrigerar el medicamento después de la preparación.

Utilizar el medicamento en un plazo de 3 horas tras la disolución completa del polvo.

Este medicamento es para un solo uso. Eliminar la solución no utilizada de forma adecuada.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de ADYNOVI

- El principio activo es ruriotocog alfa pegol (factor VIII humano de coagulación producido mediante tecnología de DNA recombinante). Cada vial de polvo contiene nominalmente 250, 500 o 1 000 UI de ruriotocog alfa pegol.
- El disolvente contiene 2 ml de agua para preparaciones inyectables.
- Los demás ingredientes son manitol, dihidrato de trehalosa, histidina, glutatión, cloruro sódico, cloruro cálcico dihidratado, tris(hidroximetil)aminometano y polisorbato 80. Ver sección 2 “ADYNOVI contiene sodio”.

Aspecto del producto y contenido del envase

ADYNOVI se suministra en forma de polvo y disolvente para solución inyectable (polvo para solución inyectable). El polvo es un polvo de color blanco a blanquecino que se desmenuza. El disolvente es una solución incolora transparente. Después de su reconstitución, la solución es transparente, incolora y libre de partículas extrañas.

Titular de la autorización de comercialización

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Viena

Fabricante

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Takeda HELLAS S.A.
Tel: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

Instrucciones para la preparación y administración

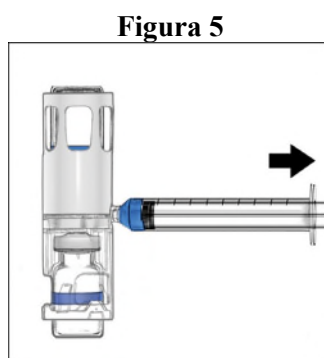
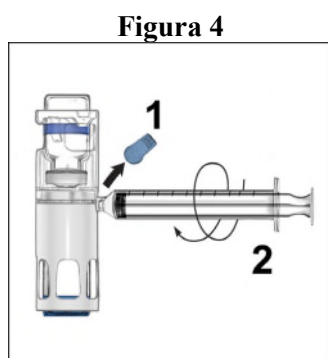
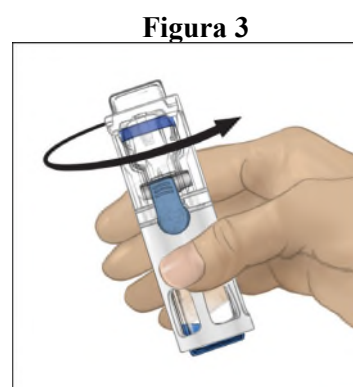
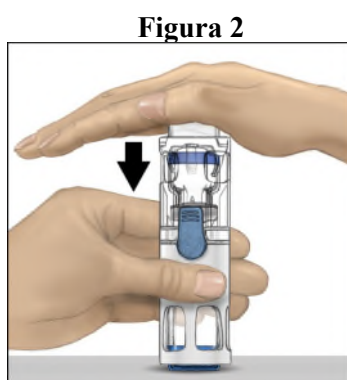
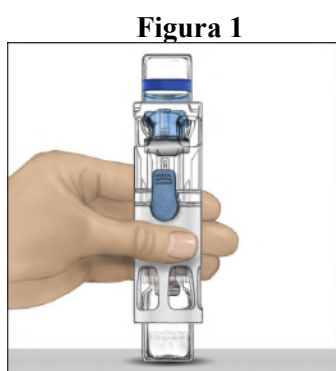
ADYNOVI no se debe mezclar con otros medicamentos ni disolventes.

Se recomienda de forma encarecida registrar el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administre ADYNOVI. El blíster lleva etiquetas que se pueden quitar.

Instrucciones para la reconstitución

- No utilizar después de la fecha de caducidad que aparece en las etiquetas y el envase.
 - No utilizar si la tapa del blíster no está perfectamente sellada.
 - No refrigerar el medicamento después de la preparación.
1. Si el medicamento se encuentra todavía en la nevera, coger de la nevera el blíster sellado (contiene los viales de polvo y disolvente preensamblados en el sistema para su reconstitución) y esperar a que alcance la temperatura ambiente (entre 15 °C y 25 °C).

2. Lavar las manos con jabón y agua templada.
3. Abrir el blíster de ADYNOVI quitando la tapa. Sacar el sistema BAXJECT III del blíster.
4. Colocar el vial de polvo en una superficie plana con el vial de disolvente encima (Figura 1). El vial de disolvente tiene una raya azul. No quitar el protector azul hasta que se le indique más adelante.
5. Mientras sujeta el vial de polvo con una mano en el sistema BAXJECT III, presionar con fuerza el vial de disolvente con la otra mano hasta que el sistema quede totalmente contraído y el disolvente entre dentro del vial de polvo (Figura 2). No inclinar el sistema hasta que haya finalizado la transferencia.
6. Comprobar que ha finalizado la transferencia del disolvente. Agitar con suavidad hasta que todo el material se haya disuelto (Figura 3). Comprobar que el polvo esté completamente disuelto; si no es así, toda la solución reconstituida no pasará a través del filtro del dispositivo. El medicamento se disuelve rápidamente (normalmente en menos de 1 minuto). Después de la reconstitución la solución debe ser transparente, incolora y libre de partículas extrañas.



Instrucciones para la inyección

Durante la administración, se necesita una técnica antiséptica (en condiciones de limpieza y pocos gérmenes).

Nota importante:

- Examinar la solución preparada para detectar partículas o cambios de color antes de la administración (la solución debe ser transparente, incolora y libre de partículas). No utilizar si la solución no es totalmente transparente o el producto no está disuelto completamente.
1. Quitar el protector azul del dispositivo BAXJECT III (Figura 4). **No introducir aire en la jeringa.** Conectar la jeringa al BAXJECT III. Se recomienda utilizar una jeringa Luer-lock.
 2. Ponga el sistema boca abajo (con el vial de polvo arriba). Retire la solución reconstituida hacia la jeringa tirando del émbolo hacia fuera lentamente (Figura 5).

3. Desconecte la jeringa, conecte una aguja de palomilla a la jeringa e inyectar la solución reconstituida en una vena. La solución se debe administrar lentamente, a una velocidad determinada de acuerdo con el nivel de comodidad del paciente, que no supere los 10 ml por minuto. (Ver sección 4 "Posibles efectos adversos").
4. Eliminar la solución no utilizada de forma apropiada.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Tratamiento a demanda

En el caso de los episodios de sangrado siguientes, la actividad de factor VIII no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática dada (en % de la normalidad o UI/dl) en el periodo correspondiente. La siguiente tabla se puede utilizar como guía posológica en cirugía y en los episodios de sangrado:

Tabla 1: Guía posológica de dosificación en episodios de sangrado y cirugía

Grado de sangrado/tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (% o UI/dl)	Frecuencia de las dosis (horas)/duración del tratamiento (días)
Hemorragia Hemartrosis incipiente o sangrado muscular u oral.	20 – 40	Repetir las inyecciones cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio de sangrado se haya resuelto, en función del dolor, o hasta que se produzca la cicatrización.
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30 – 60	Repetir las inyecciones cada 12 a 24 horas durante 3–4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda se hayan resuelto.
Hemorragias potencialmente mortales.	60 – 100	Repetir las inyecciones cada 8 a 24 horas hasta que el riesgo desaparezca.
Cirugía <i>Menor</i> Incluyendo extracción dental	30 – 60	Cada 24 horas al menos 1 día, hasta que se produzca la cicatrización.
<i>Mayor</i>	80 – 100 (pre y posoperatorio)	Repetir las inyecciones cada 8 a 24 horas hasta que la herida cicatrice de forma adecuada y después continuar el tratamiento al menos otros 7 días para mantener una actividad de factor VIII del 30 % al 60 % (UI/dl).

Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo, la dosis recomendada es de 40 a 50 UI de ADYNOVI por kg de peso corporal dos veces a la semana a intervalos de 3 a 4 días. Los ajustes de las dosis y los intervalos de administración se pueden considerar basados en niveles de factor VIII obtenidos y en la tendencia hemorrágica individual.

Población pediátrica

La posología del tratamiento a demanda en los pacientes pediátricos (12 a 18 años de edad) es la misma que para los pacientes adultos. El tratamiento profiláctico para pacientes de 12 a <18 años es el mismo que para los pacientes adultos. No se ha establecido todavía la seguridad a largo plazo de

ADYNOVI en niños menores de 12 años. Los ajustes de las dosis y los intervalos de administración se pueden considerar basados en niveles de factor VIII obtenidos y en la tendencia hemorrágica individual.