

▼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 1000 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable. ADYNOVI 250 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable. ADYNOVI 500 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable. ADYNOVI 1000 UI/5 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 1000 UI/2 ml polvo y disolvente para solución inyectable. Cada vial contiene nominalmente 1000 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. 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 1000 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable. Cada vial contiene nominalmente 1000 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 2000 UI/5 ml polvo y disolvente para solución inyectable. Cada vial contiene nominalmente 2000 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. La potencia (Unidades internacionales) se determina utilizando el método cromogénico. La actividad específica de ADYNOVI es de forma aproximada 4000-6500 UI/mg de proteína. El principio activo ruriotocog alfa pegol es un conjugado covalente de la proteína octocog alfa* con un polietilenglicol (PEG) de 20 kDa. * Factor VIII humano producido mediante tecnología de DNA 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: 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 más 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 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		
Menor Incluyendo extracción dental	30 – 60	Cada 24 horas al menos 1 día, hasta que se produzca la cicatrización.
Mayor	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 sección 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. 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 los niveles de factor VIII obtenidos y en la tendencia hemorrágica individual (ver sección 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.** **Hipersensibilidad.** Es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico 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 anafiláctico, 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 inhibidores se relaciona con la gravedad de la enfermedad, así como el grado de exposición al factor VIII, siendo mayor durante los primeros 20 días de exposición. Rara vez, se pueden desarrollar inhibidores después de los 100 primeros días de exposición. Se han observado casos recurrentes de aparición de inhibidores (a títulos bajos), después de cambiar de un factor VIII a otro en los pacientes con un tratamiento previo de más de 100 días de exposición y con antecedentes de desarrollo de inhibidores. Por tanto, se recomienda monitorizar de forma cuidadosa la aparición de inhibidores en todos los pacientes después de cualquier cambio de producto. La importancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidores, con

títulos bajas de inhibidores que estén presentes de forma transitoria o se mantienen bajos de manera constante 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.** Después de la reconstitución, este medicamento contiene 0,45 mmol de sodio (10 mg) por vial, lo que se debe tener en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio. **Nombre y número de lote del medicamento.** Se recomienda de forma encarecida registrar el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administre ADYNOVI a un paciente, para poder mantener una relación 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. **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 puede producir el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si aparecen dichos inhibidores, este trastorno se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia. **Tabla de reacciones adversas.** La seguridad de ADYNOVI se evaluó en 243 pacientes con hemofilia A grave (factor VIII inferior al 1 % de la normalidad) previamente tratados, que recibieron al menos una dosis de ADYNOVI en 3 estudios clínicos abiertos, multicéntricos, y prospectivos finalizados y 2 estudios clínicos en curso. La mediana de los días de exposición a ADYNOVI por sujeto fue de 103,5 (min-máx: 1-278). La tabla que figura a continuación sigue la clasificación de órganos del sistema MedDRA (clase de sistema de órganos y nivel del término preferente) Las frecuencias se han evaluado utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥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 de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia por paciente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del factor VIII	Poco frecuentes (PTP)*
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuentes
Trastornos vasculares	Rubefacción	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Frecuentes
	Náuseas	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	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.

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 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 Sobre dosis.** No se han notificado síntomas de sobre dosis 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 cromosoma X 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. El ruriotocog alfa pegol, es un factor VIII humano recombinante pegilado, con una semivida extendida. El ruriotocog 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). **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 anual 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 (D1 : 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 estudios 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 espontáneo 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 un total de 11 intervenciones de cirugía mayor y 4 intervenciones de cirugía menor adicionales en 15 sujetos. En el caso de las intervenciones de cirugía mayor, la dosis de carga preoperatoria osciló entre 36 UI/kg y 109 UI/kg (mediana: 68 UI/kg); y la dosis posoperatoria total osciló entre 186 UI/kg y 808 UI/kg (mediana: 320 UI/kg). La mediana de dosis total para las intervenciones de cirugía mayor fue de 380 UI/kg (intervalo: 249-907 UI/kg) y la mediana de dosis total para las intervenciones de cirugía menor fue de 100 UI/kg (intervalo: 76-131 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 15 procedimientos (11 mayores, 4 menores). La mediana (RIC) observada en la pérdida de sangre intraoperatoria (n = 10) fue de 10,0 (45,0) ml frente a la pérdida de sangre promedio predicha (n = 11) de 50,0 (144,0) ml para las intervenciones de cirugía 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 de la deficiencia congénita de factor VIII (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). **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.

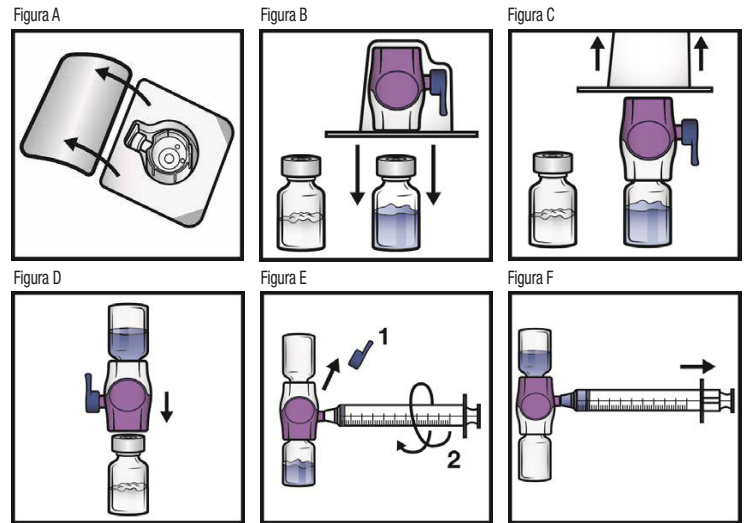
Tabla 3: Parámetros farmacocinéticos obtenidos con el ensayo cromogénico (media aritmética ± DT)

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 ± 4,44	17,24 ± 3,73	18,74 ± 12,60
CL (ml/(kg·h)) ^c	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 ^e (2,19 ± 0,40)	NA ^e (1,90 ± 0,27)
AUC _{0-∞} (UI·h/dl)	2,589 ± 848	1,900 ± 841	2,259 ± 514	2,190 ± 1593
Vee (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 ^e (130 ± 24)	NA ^e (117 ± 16)

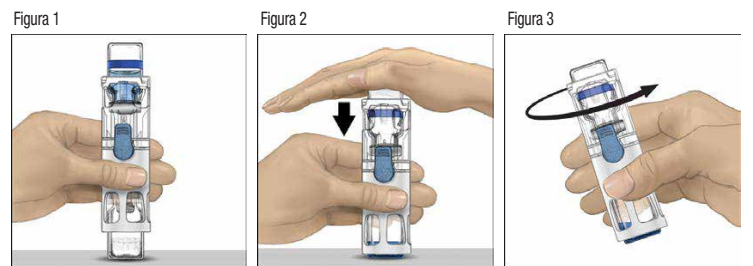
Abreviaturas: C_{max}: actividad máxima observada; AUC: área bajo la curva; TMP: tiempo medio de permanencia; CL: aclaramiento; V_{ee}: volumen de distribución en estado estacionario ajustado al peso corporal; ^aFC individual con 12 muestras posteriores a la perfusión. ^bModelo de FC poblacional con 3 muestras posteriores a la perfusión basado en un programa de extracción aleatorizado. ^cNA, 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. ^dEl 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, dos animales mostraron vacuolización en el riñón en el grupo con dosis intermedia (350 UI/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; Trehalosa dihidrato; Histidina; Cloruro de sodio; Cloruro de calcio dihidrato; Tris(hidroxi-metil)aminometano; Polisorbato 80; Disolvente; Agua esterilizada 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 reconstrucción.** 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 reconstrucción 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 refrigerado (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. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Presentaciones con 2 ml de disolvente: Vial de vidrio de tipo I, cerrado con un tapón de caucho de clorobutilo, con 250 UI, 500 UI o 1000 UI de polvo. Vial de vidrio de tipo I, cerrado con un tapón de caucho de clorobutilo, con 2 ml de agua esterilizada 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 reconstrucción (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 reconstrucción. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Antes de administrar el medicamento reconstruido, 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 reconstrucción, el pH de la solución está entre 6,7 y 7,3. La osmolalidad es ≥ 380 mOsmol/kg. **Preparación y reconstrucción con el dispositivo BAXJECT II Hi-Flow:** Para la reconstrucción, utilice únicamente el vial con disolvente y el dispositivo de reconstrucción incluidos en el envase. 1. Durante el procedimiento de reconstrucción, 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 reconstrucción.



Administración. • Antes de administrar la solución reconstruida, examinarla visualmente para comprobar que no contenga partículas ni haya cambiado de color. - El aspecto de la solución reconstruida 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 reconstrucción. 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 reconstruida 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 reconstruir 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. **Reconstrucción 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 reconstrucción) 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 reconstruida no pasará a través del filtro del dispositivo. El medicamento se disuelve de forma rápida (normalmente, en menos de 1 minuto). Después de la reconstrucción la solución debe ser transparente, incolora y libre de partículas.



Administración. • Antes de administrar la solución reconstruida, examinarla visualmente para comprobar que no contenga partículas ni haya cambiado de color. - El aspecto de la solución reconstruida 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 reconstrucción. Pasos para la administración: 1. Quite el protector azul del dispositivo BAXJECT III. **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 reconstruida en la jeringa, tirando del émbolo hacia atrás lentamente. 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. **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; 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; **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 08/enero/2018. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Marzo 2018. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>. **PRESENTACIONES Y PRECIOS.** ADYNOVI 250 UI: P.V.L.: 155,17 €; P.V.P.: 201,08 €; P.V.P. IVA: 209,12 €; ADYNOVI 500 UI: P.V.L.: 310,34 €; P.V.P.: 361,25 €; P.V.P. IVA: 375,70 €; ADYNOVI 1000 UI: P.V.L.: 620,27 €; P.V.P.: 676,18 €; P.V.P. IVA: 703,23 €. ADYNOVI 2000 UI: P.V.L.: 1.241,34 €; P.V.P.: 1.297,25 €; P.V.P. IVA: 1.349,14 €. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Uso hospitalario. Este documento incluye la información contenida en las fichas técnicas individuales de las presentaciones de 2 ml y de las de 5 ml; no se omite ningún dato particular de las mismas.