

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADYNOVI 250 UI/5 ml poudre et solvant pour solution injectable  
ADYNOVI 500 UI/5 ml poudre et solvant pour solution injectable  
ADYNOVI 1 000 UI/5 ml poudre et solvant pour solution injectable  
ADYNOVI 2 000 UI/5 ml poudre et solvant pour solution injectable  
ADYNOVI 3 000 UI/5 ml poudre et solvant pour solution injectable

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### ADYNOVI 250 UI/5 ml poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient nominaleme nt 250 UI de facteur VIII de coagulation humain (ADNr), le ruriotocog alfa pégo l, correspondant à une concentration de 50 UI/ml après reconstitution avec 5 ml de solvant.

### ADYNOVI 500 UI/5 ml poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient nominaleme nt 500 UI de facteur VIII de coagulation humain (ADNr), le ruriotocog alfa pégo l, correspondant à une concentration de 100 UI/ml après reconstitution avec 5 ml de solvant.

### ADYNOVI 1 000 UI/5 ml poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient nominaleme nt 1 000 UI de facteur VIII de coagulation humain (ADNr), le ruriotocog alfa pégo l, correspondant à une concentration de 200 UI/ml après reconstitution avec 5 ml de solvant.

### ADYNOVI 2 000 UI/5 ml poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient nominaleme nt 2 000 UI de facteur VIII de coagulation humain (ADNr), le ruriotocog alfa pégo l, correspondant à une concentration de 400 UI/ml après reconstitution avec 5 ml de solvant.

### ADYNOVI 3 000 UI/5 ml poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient nominaleme nt 3 000 UI de facteur VIII de coagulation humain (ADNr), le ruriotocog alfa pégo l, correspondant à une concentration de 600 UI/ml après reconstitution avec 5 ml de solvant.

L'activité (unités internationales) est déterminée par dosage chromogénique. L'activité spécifique d'ADYNOVI est d'environ 3 800 à 6 000 UI/mg de protéine.

Le ruriotocog alfa pégo l (facteur VIII de coagulation humain PEGylé [ADNr]) est une protéine constituée de 2 332 acides aminés d'un poids moléculaire d'environ 280 kDa, conjugué à un polyéthylène glycol (PEG) de 20 kDa. Il est produit par la technique de l'ADN recombinant à partir d'une lignée cellulaire d'ovaire de hamster chinois (CHO).

### Excipient(s) à effet notoire :

Chaque flacon de poudre contient 0,45 mmol (10 mg) de sodium, voir rubrique 4.4.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Poudre et solvant pour solution injectable (poudre pour solution injectable).

Poudre : poudre friable blanche à blanc cassé.

Solvant : solution limpide et incolore.

### **4. DONNÉES CLINIQUES**

#### **4.1 Indications thérapeutiques**

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

#### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement doit être supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hémophilie.

##### Patients non traités précédemment

La sécurité et l'efficacité d'ADYNOVI chez les patients non traités précédemment n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

##### Surveillance du traitement

Pendant le traitement, il est conseillé d'effectuer un dosage approprié des taux de facteur VIII afin de déterminer la dose à administrer et la fréquence des perfusions. La réponse au facteur VIII est susceptible de varier d'un patient à l'autre, en raison d'une demi-vie du produit et d'une récupération différentes. La dose, déterminée en fonction du poids corporel, peut nécessiter un ajustement chez les patients en surcharge ou en insuffisance pondérale. En cas d'intervention chirurgicale majeure en particulier, un contrôle précis du traitement par substitution via des tests de la coagulation (activité plasmatique du facteur VIII) est indispensable.

Une étude de terrain a mis en évidence que les taux plasmatiques de facteur VIII peuvent être mesurés par dosage chromogénique ou par test de coagulation en un temps, techniques habituellement utilisées par les laboratoires d'analyses médicales.

##### Posologie

La posologie et la durée du traitement par substitution varient en fonction de la sévérité du déficit en facteur VIII, de la localisation et de l'importance du saignement et de l'état clinique du patient.

Le nombre d'unités administrées du facteur VIII est exprimé en « unités internationales » (UI), conformément aux normes actuelles de l'OMS (Organisation mondiale de la Santé) sur la solution à diluer pour les produits à base de facteur VIII. L'activité plasmatique du facteur VIII est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal), soit, de préférence, en unités internationales (par rapport à une norme internationale pour le facteur VIII dans le plasma).

Une unité internationale (UI) d'activité de facteur VIII correspond à la quantité de facteur VIII présente dans un ml de plasma humain normal.

### Traitement à la demande

Le calcul de la dose nécessaire de facteur VIII repose sur le résultat empirique qu'une UI de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité plasmatique du facteur VIII de 2 UI/dl. La dose requise est calculée selon la formule suivante :

Nombre d'unités internationales requises (UI) = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (%) x 0,5

La dose à administrer et la fréquence d'administration doivent toujours dépendre de l'efficacité clinique dans chaque cas.

Pour les événements hémorragiques suivants, l'activité du facteur VIII ne doit pas descendre en dessous du taux d'activité plasmatique donné (en % de l'activité normale ou en UI/dl) pour la période correspondante.

Le tableau 1 ci-dessous peut être utilisé pour déterminer la posologie en cas d'épisode de saignement et de chirurgie :

**Tableau 1 : guide pour la détermination de la posologie en cas d'épisode de saignement ou de chirurgie**

<b>Importance de l'hémorragie/type d'intervention chirurgicale</b>	<b>Taux de facteur VIII requis (% ou UI/dl)</b>	<b>Fréquence des administrations (heures)/durée du traitement (jours)</b>
<b>Hémorragie</b> Début d'hémarthrose, de saignement d'un muscle ou de saignement buccal.	20 – 40	Répéter les injections toutes les 12 à 24 heures pendant au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode de saignement, indiquée par la disparition de la douleur ou l'obtention d'une cicatrisation.
Hémarthrose plus étendue, saignement d'un muscle ou hématome.	30 – 60	Répéter les injections toutes les 12 à 24 heures pendant 3 – 4 jours ou plus jusqu'à disparition de la douleur et de l'invalidité aiguë.
Hémorragies mettant en jeu le pronostic vital.	60 – 100	Répéter les injections toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition du risque vital.
<b>Chirurgie</b> <i>Mineure</i> y compris extraction dentaire	30 – 60	Toutes les 24 heures pendant au moins 1 jour, jusqu'à cicatrisation.
<i>Majeure</i>	80 – 100 (pré- et postopératoire)	Répéter les injections toutes les 8 à 24 heures jusqu'à obtenir une cicatrisation satisfaisante, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires pour maintenir l'activité du facteur VIII entre 30 % et 60 % (UI/dl).

### Prophylaxie

La dose recommandée pour une prophylaxie à long terme est de 40 à 50 UI d'ADYNOVI par kg de poids corporel deux fois par semaine, à 3 ou 4 jours d'intervalle. Des ajustements posologiques et des intervalles d'administration différents peuvent être envisagés en fonction des taux de FVIII obtenus et du syndrome hémorragique de chaque patient (voir rubriques 5.1, 5.2).

## *Population pédiatrique*

La posologie du traitement à la demande est la même chez les patients pédiatriques (de 12 à 18 ans) et chez les patients adultes. La posologie du traitement prophylactique est la même chez les patients âgés de 12 ans à 18 ans et chez les patients adultes. Les données actuellement disponibles concernant les patients âgés de moins de 12 ans sont présentées dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2. Des ajustements posologiques et des intervalles d'administration différents peuvent être envisagés en fonction des taux de FVIII obtenus et du syndrome hémorragique de chaque patient (voir rubriques 5.1, 5.2).

### Mode d'administration

ADYNOVI est réservé à une utilisation par voie intraveineuse.

La vitesse d'administration doit être déterminée de façon à garantir le confort du patient (vitesse maximale de 10 ml/min).

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active, à la molécule mère (octocog alfa) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Réaction allergique connue aux protéines de souris ou de hamster.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

#### Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité de type allergique, notamment une anaphylaxie, ont été rapportées avec ADYNOVI. Le médicament contient des traces de protéines de souris et de hamster. En cas de symptômes d'hypersensibilité, il faut indiquer aux patients d'interrompre immédiatement la prise du médicament et de consulter leur médecin. Les patients doivent être informés des signes précoces des réactions d'hypersensibilité tels que : éruption urticarienne, urticaire généralisée, oppression thoracique, sibilances, hypotension et anaphylaxie.

En cas de choc, un traitement médical classique adapté doit être mis en œuvre.

#### Inhibiteurs

L'apparition d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur VIII est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Ces inhibiteurs sont habituellement des immunoglobulines IgG dirigées contre l'activité pro-coagulante du facteur VIII et sont mesurées en Unités Bethesda par ml de plasma par le test modifié. Le risque de développer des inhibiteurs est corrélé à la gravité de la maladie ainsi qu'à l'exposition au facteur VIII, ce risque est le plus élevé au cours des 50 premiers jours d'exposition et peut persister pendant toute la vie du patient, bien que le risque soit peu fréquent.

La pertinence clinique de l'apparition d'inhibiteurs dépendra du titre d'inhibiteurs ; un faible titre présente un risque de réponse clinique insuffisante moins élevé qu'un titre élevé d'inhibiteurs.

De manière générale, tous les patients traités avec des facteurs VIII de coagulation doivent faire l'objet d'une surveillance soignée pour détecter l'apparition d'inhibiteurs par un suivi clinique et à l'aide de tests biologiques appropriés. Si le taux de facteur VIII plasmatique attendu n'est pas atteint ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée par une dose adéquate, un dosage doit être réalisé afin de rechercher la présence d'un inhibiteur du facteur VIII. Chez les patients présentant un titre élevé d'inhibiteur, le traitement en facteur VIII peut ne pas être efficace et d'autres options thérapeutiques doivent être considérées. Le suivi de tels patients doit être effectué par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'hémophilie et des inhibiteurs du facteur VIII.

#### Induction de tolérance immunitaire (ITI)

Aucune donnée clinique relative à l'utilisation d'ADYNOVI en ITI n'est disponible.

#### Événements cardiovasculaires

Chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, un traitement par substitution par facteur VIII peut augmenter le risque d'événements cardiovasculaires.

#### Complications liées au cathéter lors du traitement

Si un dispositif d'accès veineux central (DAVC) est requis, le risque de complications liées au DAVC, telles que des infections locales, une bactériémie et une thrombose au site du cathéter, doit être pris en compte.

#### Considérations liées aux excipients

Ce médicament contient jusqu'à 12,42 mg de sodium par flacon, cela équivaut à 0,62 % de l'apport alimentaire quotidien maximal de 2 g de sodium recommandé par l'OMS pour un adulte. Selon son poids et la posologie, le patient pourra recevoir plusieurs flacons. Les patients suivant un régime à apports contrôlés en sodium doivent tenir compte de cette information.

Il est fortement recommandé d'enregistrer le nom et le numéro de lot du médicament à chaque administration d'ADYNOVI à un patient, afin de maintenir une traçabilité entre le patient et le lot du médicament.

#### Population pédiatrique

Les mises en garde et précautions d'emploi mentionnées s'appliquent aux adultes comme aux enfants.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune interaction entre les facteurs VIII de coagulation humain (ADNr) et d'autres médicaments n'a été signalée.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été menée avec le facteur VIII. Étant donné la rareté de l'hémophilie A chez la femme, il n'y a pas de donnée disponible sur l'utilisation de facteur VIII pendant la grossesse et l'allaitement. Le facteur VIII ne doit donc être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement qu'en cas de nécessité absolue.

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

ADYNOVI n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (pouvant inclure : angioedème, brûlures et picotements douloureux au site d'injection, frissons, bouffée congestive, urticaire généralisée, céphalée, éruption urticarienne, hypotension, léthargie, nausées, impatiences, tachycardie, oppression thoracique, picotements, vomissement, respiration sifflante) ont été observées dans de rares cas et peuvent parfois évoluer en anaphylaxie sévère (y compris un choc).

Des anticorps neutralisants (inhibiteurs) peuvent apparaître chez des patients atteints d'hémophilie A traités avec le facteur VIII, y compris avec ADYNOVI. Une telle apparition se manifeste par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé en hémophilie (voir rubrique 5.1).

### Tableau récapitulatif des effets indésirables

La sécurité d'ADYNOVI a été évaluée chez 365 patients précédemment traités, présentant une hémophilie A sévère (taux de facteur VIII inférieur à 1 % de la normale) et ayant reçu au moins une dose d'ADYNOVI dans le cadre de 6 essais cliniques multicentriques, prospectifs, en ouvert, terminés et de 1 essai clinique en cours.

Le tableau ci-dessous est présenté conformément à la classification des systèmes d'organes MedDRA (classes de systèmes d'organes et termes préconisés).

Les fréquences ont été évaluées selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

**Tableau 2 : effets indésirables rapportés avec ADYNOVI**

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Inhibition du facteur VIII	Peu fréquent (PPT)*
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Peu fréquent
	Réaction anaphylactique**	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Céphalée	Très fréquent
	Sensations vertigineuses	Fréquent
Affections oculaires	Hyperhémie oculaire	Peu fréquent
Affections vasculaires	Bouffée congestive	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Fréquent
	Nausées	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash	Fréquent
	Eruption cutanée prurigineuse	Peu fréquent
	Urticaire	Fréquent
Investigations	Éosinophiles augmentés	Peu fréquent

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Réaction liée à la perfusion	Peu fréquent
<p>* La fréquence est déterminée d'après des études sur des produits de facteur VIII menées auprès de patients atteints d'hémophilie A sévère. PPT = patients précédemment traités. Les fréquences présentées ont été calculées à partir de tous les événements indésirables, relié ou non relié à un médicament. ** Effet indésirable identifié lors de la surveillance post commercialisation.</p>		

### Description de certains effets indésirables

#### *Hypersensibilité*

L'événement d'hypersensibilité observé était un rash non grave, d'intensité légère et transitoire, survenu chez un patient âgé de 2 ans ayant précédemment présenté un rash pendant un traitement par ADYNOVI.

#### *Population pédiatrique*

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez l'enfant devraient être les mêmes que chez l'adulte. La sécurité d'ADYNOVI a été évaluée chez 38 patients de moins de 6 ans et 34 patients de 6 à moins de 12 ans ayant accumulé un total de 2 880 et 2 975 jours d'exposition respectivement. L'âge moyen (É-T) était de 3,3 ans (1,55) et de 8,1 ans (1,92), respectivement.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - [voir Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Aucun symptôme de surdosage n'a été rapporté avec le facteur VIII de coagulation recombinant.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : antihémorragique, facteur VIII de coagulation, Code ATC : B02BD02.

Le complexe facteur VIII/facteur von Willebrand se compose de deux molécules (facteur VIII et facteur von Willebrand) aux fonctions physiologiques différentes. Lorsqu'il est administré en perfusion à un patient hémophile, le facteur VIII se lie au facteur von Willebrand dans la circulation sanguine. Le facteur VIII activé agit comme cofacteur du facteur IX activé, accélérant la conversion du facteur X en facteur X activé. Le facteur X activé transforme la prothrombine en thrombine. La thrombine transforme ensuite le fibrinogène en fibrine et un caillot peut se former. L'hémophilie A est une anomalie héréditaire de la coagulation sanguine liée au sexe. Elle est due à un taux insuffisant de facteur VIII:C et entraîne des saignements dans les articulations, les muscles ou les organes internes, spontanés ou consécutifs à un traumatisme accidentel ou chirurgical. Le traitement substitutif permet d'augmenter les taux plasmatiques de facteur VIII et ainsi de corriger temporairement la déficience et les syndromes hémorragiques.



Le ruriotocog alfa pégol est un facteur VIII humain recombinant pégylé présentant une demi-vie allongée. Le ruriotocog alfa pégol est un conjugué covalent d'octocog alfa, consistant en 2 332 acides aminés, avec un réactif à base de polyéthylène glycol (PEG) (poids moléculaire médian de 20 kDA). L'activité thérapeutique du ruriotocog alfa pégol provient de l'octocog alfa, qui est produit par la technique de l'ADN recombinant à partir de cellules d'ovaire de hamster chinois. L'octocog alfa est ensuite conjugué par liaison covalente au réactif PEG. La fraction PEG est conjuguée à l'octocog alfa pour augmenter sa demi-vie.

### Efficacité et sécurité cliniques

La sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique d'ADYNOVI ont été évaluées dans le cadre d'une étude clinique pivotale prospective, multicentrique, en ouvert. Cette étude a comparé l'efficacité d'un traitement prophylactique en deux administrations hebdomadaires à un traitement à la demande, et a déterminé leur efficacité hémostatique dans le traitement des épisodes hémorragiques. Au total, 137 patients de sexe masculin (âgés de 12 à 65 ans) atteints d'hémophilie A sévère et précédemment traités ont reçu au moins une perfusion d'ADYNOVI. Sur ces 137 patients, 25 étaient des adolescents (âgés de 12 ans à moins de 18 ans).

### *Immunogénicité*

Aucun des patients ayant participé à un ou plusieurs des 6 essais cliniques terminés chez des patients précédemment traités (PPT) n'a développé d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) persistants contre le FVIII  $\geq 0,6$  UB/ml (sur la base de la modification de Nijmegen du test Bethesda). Un patient a développé un inhibiteur du FVIII transitoire à la limite inférieure de positivité (0,6 UB) au cours d'une prophylaxie personnalisée visant un taux de FVIII de 8–12 %.

Dans le cadre d'une étude en cours portant sur des patients non traités précédemment, âgés de  $< 6$  ans et atteints d'hémophilie A sévère, des rapports préliminaires sur 9 cas de développement d'inhibiteur du FVIII associés à un traitement par ADYNOVI ont été reçus.

### *Traitement prophylactique*

Les patients ont reçu le traitement prophylactique (n = 120) par ADYNOVI à une dose comprise entre 40 et 50 UI par kg, deux fois par semaine, ou le traitement à la demande (n = 17) par ADYNOVI à une dose comprise entre 10 et 60 UI par kg pendant 6 mois. L'intervalle médian entre les administrations était de 3,6 jours, et la dose moyenne (É-T) de 48,7 (4,4) UI/kg. Sur les 120 patients ayant reçu la prophylaxie, 118 (98 %) sont restés à la posologie initiale recommandée sans ajustement de dose, et la dose a été augmentée à 60 UI/kg chez 2 patients en raison de saignement au niveau des articulations cibles.

Dans la population per protocole (traitée conformément au schéma posologique prévu par le protocole), 101 patients au total ont reçu le schéma bihebdomadaire (groupe prophylaxie), et 17 patients ont été traités de façon ponctuelle (groupe de traitement à la demande). Le taux annualisé d'hémorragies (TAH) médian était de 41,5 dans le groupe de traitement à la demande, contre 1,9 avec le traitement prophylactique avec deux administrations par semaine. Le TAH articulaires médian (Q1 ; Q3) était de 38,1 (24,5 ; 44,6) dans le groupe de traitement à la demande, contre 0,0 (0,0 ; 2,0) dans le groupe prophylaxie, et le TAH spontanées médian était de 21,6 (11,2 ; 33,2) dans le groupe de traitement à la demande, contre 0,0 (0,0 ; 2,2) dans le groupe prophylaxie. Les résultats pour la population prise en compte dans l'analyse complète étaient comparables à ceux obtenus dans la population per protocole. Il convient toutefois de noter que le TAH n'est pas comparable entre les différents concentrés de facteur de coagulation et entre les différents essais cliniques.

Sur les 101 patients, 40 (40 %) n'ont présenté aucun épisode de saignement, 58 (57 %) n'ont présenté aucun saignement articulaire et 58 (57 %) n'ont présenté aucun saignement spontané dans le groupe prophylaxie. Tous les patients du groupe de traitement à la demande ont présenté un épisode de saignement (articulaire ou spontané).

### *Traitement des épisodes de saignement*

Au total, 518 épisodes de saignement ont été traités par ADYNOVI dans la population per protocole. Parmi eux, 361 (n = 17 patients) ont été observés dans le groupe de traitement à la demande, et 157 (n = 61 patients) dans le groupe prophylaxie. La dose médiane par perfusion nécessaire pour traiter les épisodes de saignement dans la population per protocole était de 32,0 (écart interquartile [EI] : 21,5) UI par kg. Au total, 95,9 % des épisodes de saignement ont été contrôlés avec 1 ou 2 perfusions, et 85,5 % ont été contrôlés avec une perfusion seulement. La réponse au traitement par ADYNOVI a été jugée excellente (disparition complète de la douleur et des signes objectifs de saignement après une seule perfusion) ou bonne (soulagement marqué de la douleur et/ou amélioration des signes de saignement après une seule perfusion) dans 96,1 % des 518 épisodes de saignement.

### *Population pédiatrique < 12 ans*

Au total, 66 patients atteints d'hémophilie A sévère précédemment traités ont reçu le produit dans l'étude pédiatrique (32 patients âgés de moins de 6 ans et 34 patients âgés de 6 à moins de 12 ans). La posologie du schéma prophylactique était de 40 à 60 UI/kg d'ADYNOVI deux fois par semaine. La dose moyenne (É-T) était de 54,3 (6,3) UI/kg, et la fréquence médiane des perfusions de 1,87 par semaine. Le TAH médian global était de 2,0 (EI : 3,9) pour les 65 patients de la population per protocole, et les TAH spontanées et articulaires médians étaient tous deux de 0 (EI : 1,9). Sur ces 65 patients, 24 (37 %) n'ont présenté aucun épisode de saignement, 47 (72 %) n'ont présenté aucun épisode de saignement articulaire et 43 (66 %) n'ont présenté aucun épisode de saignement spontané au cours du traitement prophylactique.

Sur les 70 épisodes de saignement observés au cours de l'étude pédiatrique, 82,9 % ont été contrôlés avec 1 perfusion et 91,4 % avec 1 ou 2 perfusions. Le contrôle du saignement a été jugé excellent (disparition complète de la douleur et des signes objectifs de saignement après une seule perfusion) ou bon (soulagement marqué de la douleur et/ou amélioration des signes de saignement après une seule perfusion) dans 63 des 70 (90,0 %) cas.

### *Prise en charge peropératoire (prophylaxie chirurgicale)*

Au total, 21 interventions chirurgicales majeures et 5 interventions chirurgicales mineures supplémentaires ont été réalisées et évaluées chez 21 patients uniques dans le cadre de l'étude menée chez les patients en chirurgie. Concernant les interventions majeures, la dose de charge préopératoire était comprise entre 36 UI/kg et 109 UI/kg (médiane : 63 UI/kg), et la dose postopératoire totale était comprise entre 186 UI/kg et 1 320 UI/kg (médiane : 490 UI/kg). La dose totale médiane était de 553 UI/kg (intervalle : 248-1 394 UI/kg) pour les interventions majeures, et de 106 UI/kg (intervalle : 76-132 UI/kg) pour les interventions mineures.

L'efficacité hémostatique peropératoire a été jugée excellente (pertes sanguines inférieures ou égales aux pertes prévisibles avec le même type d'intervention dans la population non hémophile, et volumes de dérivés sanguins nécessaires pour les transfusions inférieurs ou comparables aux volumes prévisibles dans la population non hémophile) pour l'ensemble des 26 interventions (21 majeures et 5 mineures). Les pertes sanguines intraopératoires médianes (EI) observées (n = 14) étaient de 10,0 (20,0) ml, contre des pertes sanguines moyennes prévisibles (n = 14) de 150,0 (140,0) ml pour les interventions orthopédiques majeures.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ADYNOVI dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique, dans le traitement de la déficience congénitale en facteur VIII (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

### *Traitement prophylactique à long terme chez les patients pédiatriques et adultes*

La sécurité et l'efficacité à long terme d'ADYNOVI dans la prophylaxie et le traitement des épisodes hémorragiques ont été évaluées chez 216 PPT pédiatriques et adultes atteints d'hémophilie A sévère

qui avaient déjà participé à d'autres études sur ADYNOVI ou qui étaient naïfs de traitement par ADYNOVI. Dans la population traitée, les patients ont reçu une dose fixe deux fois par semaine de 40 à 50 UI/kg s'ils étaient âgés de  $\geq 12$  ans ou de 40 à 60 UI/kg s'ils étaient âgés de  $< 12$  ans. La dose a été ajustée jusqu'à 80 UI/kg deux fois par semaine, si nécessaire, pour maintenir des taux de FVIII minimum  $> 1\%$ . Les patients qui ont opté pour un schéma prophylactique personnalisé (adapté à la pharmacocinétique) ont reçu des doses allant jusqu'à 80 UI/kg par perfusion qui visaient à maintenir des taux de FVIII minimum  $\geq 3\%$  au moins deux fois par semaine. Le TAH par schéma prophylactique, le site de saignement et l'étiologie sont présentés dans le tableau 3.

**Tableau 3 : taux annualisé d'hémorragies (TAH) par schéma prophylactique (population en ITT)**

Étiologie du site de saignement	Deux fois par semaine (N = 186)	Tous les 5 jours (N = 56)	Tous les 7 jours (N = 15)	Adapté à la PK <sup>a</sup> (N = 25)
	Moyenne [Estimation ponctuelle — Intervalle de confiance à 95 %]			
Globale	2,2 [1,85 - 2,69]	2,1 [1,54 - 2,86]	2,7 [1,44 - 5,20]	2,6 [1,70 - 4,08]
Articulaire	1,2 [0,96 - 1,58]	1,1 [0,81 - 1,55]	2,0 [0,90 - 4,62]	1,4 [0,91 - 2,17]
Spontanée	1,2 [0,92 - 1,56]	1,3 [0,87 - 2,01]	1,8 [0,78 - 4,06]	1,0 [0,54 - 1,71]

*Estimations ponctuelles et intervalles de confiance à 95 % obtenus à partir d'un modèle linéaire généralisé ajustant une distribution binomiale négative avec une fonction de liaison logarithmique.*  
*Les patients recevant des doses dans le cadre de plusieurs schémas sont inclus dans les résumés pour plusieurs schémas.*  
*Inclut tous les sujets de l'étude (adultes et enfants de moins de 18 ans) pour un dosage 2 fois par semaine et adapté à la PK. Aucun sujet de moins de 12 ans n'a été inclus dans les administrations tous les 5 et 7 jours.*  
 ITT = Intention de traiter  
 N = Nombre de patients inclus dans l'analyse  
<sup>a</sup> Ciblant l'activité du FVIII à des taux minimum  $\geq 3\%$  par rapport à la normale

Il est à noter que le TAH n'est pas comparable entre différents concentrés de facteurs et entre différents essais cliniques.

L'efficacité hémostatique à long terme a été évaluée dans 910 épisodes hémorragiques traités par ADYNOVI et a été jugée excellente ou bonne dans 88,5 % des épisodes hémorragiques. Dans toutes les catégories d'âge et pour le schéma posologique à dose fixe et le schéma posologique adapté à la PK, plus de 85 % des traitements des hémorragies ont été jugés excellents ou bons. La majorité des épisodes hémorragiques ont été traités par une (74,0 %) ou deux (15,4 %) perfusions.

#### *Essai clinique PROPEL de prophylaxie personnalisée mené chez des patients adolescents et adultes*

La sécurité et l'efficacité d'ADYNOVI ont été évaluées dans le cadre d'une étude multicentrique, prospective, randomisée, en ouvert, menée auprès de 121 PPT (115 randomisés) adolescents (12–18 ans) et adultes atteints d'hémophilie A sévère pendant une période de traitement de 12 mois. L'étude a comparé 2 schémas posologiques prophylactiques d'ADYNOVI guidés par la PK, qui ciblaient des taux minimum de facteur VIII de 1–3 %, avec administration deux fois par semaine (N = 57) ou de 8–12 %, avec administration tous les deux jours (N = 58), en évaluant les proportions de patients ayant atteint un TAH total de 0 au cours de la deuxième période de 6 mois de l'étude.

Les doses prophylactiques moyennes administrées dans les groupes de concentrations minimales 1–3 % et 8–12 % étaient respectivement de 3 866,1 UI/kg par an (moyenne [E-T] des perfusions/semaine = 2,3 [0,58]) et de 7 532,8 UI/kg par an (moyenne [E-T] des perfusions/semaine = 3,6 [1,18]). Après ajustement posologique au cours de la première période de prophylaxie de 6 mois, les taux minimum médians au cours de la deuxième période de 6 mois (basés sur le test de coagulation en une étape et calculés jusqu'à la fin de l'intervalle de perfusion prévu) ont été compris entre 2,10 UI/dl et 3,00 UI/dl dans le groupe de concentrations minimales 1–3 % et entre 10,70 UI/dl et 11,70 UI/dl dans le groupe de concentrations minimales 8–12 %, ce qui montre que l'administration dans les 2 schémas prophylactiques était généralement adéquate pour atteindre et maintenir les concentrations minimales de FVIII souhaitées.

Le critère d'évaluation principal de l'étude, à savoir la proportion de sujets ayant un TAH total de 0 pendant la deuxième période de 6 mois, n'a pas été atteint dans la population de patients en ITT ( $p = 0,0545$ ) mais l'a été dans la population en per protocole ( $p = 0,0154$ ).

Les proportions de patients randomisés présentant des TAH totaux, des TAH spontanés et des taux annualisés d'hémorragies artérielles (TAHA) spontanés de 0 au cours de la deuxième période de 6 mois de l'étude sont présentées dans le tableau 4.

**Tableau 4 : taux annualisé d'hémorragies (TAH) de 0, deuxième période de 6 mois de l'étude**

	Proportion de patients sans saignements sur 6 mois [Estimation ponctuelle — Intervalle de confiance à 95 %]	
	Population en ITT	
	Concentrations minimales 1–3 % (N = 57)	Concentrations minimales 8–12 % (N = 58)
<b>TAH total de 0</b>	0,421 [0,292 ; 0,549]	0,621 [0,491 ; 0,750]
<b>TAH spontané de 0</b>	0,596 [0,469 ; 0,724]	0,760 [0,645 ; 0,875]
<b>TAHA spontané de 0</b>	0,649 [0,525 ; 0,773]	0,850 [0,753 ; 0,947]
<i>TAH = Taux annualisé d'hémorragies. TAHA = taux annualisé d'hémorragies artérielles. Taux annualisé d'hémorragies déterminé en divisant le nombre d'hémorragies par la période d'observation en années.</i>		
	Proportion de patients sans saignements sur 6 mois [Estimation ponctuelle — Intervalle de confiance à 95 %]	
	Population per protocole	
	Concentrations minimales 1–3 % (N = 52)	Concentrations minimales 8–12 % (N = 43)
<b>TAH total de 0</b>	0,404 [0,270 ; 0,549]	0,674 [0,515 ; 0,809]
<b>TAH spontané de 0</b>	0,596 [0,451 ; 0,730]	0,814 [0,666 ; 0,916]
<b>TAHA spontané de 0</b>	0,654 [0,509 ; 0,780]	0,907 [0,779 ; 0,974]
<i>TAH = Taux annualisé d'hémorragies. TAHA = taux annualisé d'hémorragies artérielles. Population per protocole = tous les patients ayant terminé le deuxième traitement prophylactique de 6 mois et n'ayant pas présenté d'écart majeur par rapport au protocole, affectant les résultats de l'étude. Taux annualisé d'hémorragies déterminé en divisant le nombre d'hémorragies par la période d'observation en années.</i>		

Il est à noter que le TAH n'est pas comparable entre différents concentrés de facteurs et entre différents essais cliniques.

Les TAH totaux, les TAH spontanés et les TAHA spontanés au cours de la deuxième période de 6 mois de l'étude sont présentés dans le tableau 5.

**Tableau 5 : taux annualisé d'hémorragies (TAH), deuxième période de 6 mois de l'étude**

	(Population en ITT)			
	Concentrations minimales 1–3 % (N = 57)		Concentrations minimales 8–12 % (N = 53)	
	Médiane	Moyenne (ET)	Médiane	Moyenne (ET)
TAH total	2,0	3,6 (7,5)	0,0	1,6 (3,4)
TAH spontané	0,0	2,5 (6,6)	0,0	0,7 (1,7)
TAHA spontané	0,0	2,0 (6,4)	0,0	0,5 (1,7)
<i>TAH = Taux annualisé d'hémorragies. TAHA = taux annualisé d'hémorragies artérielles. Taux annualisé d'hémorragies déterminé en divisant le nombre d'hémorragies par la période d'observation en années.</i>				
	Population per protocole			
	Concentrations minimales 1–3 % (N = 52)		Concentrations minimales 8–12 % (N = 43)	
	Médiane	Moyenne (ET)	Médiane	Moyenne (ET)
TAH total	2,0	2,4 (3,2)	0,0	2,1 (4,2)
TAH spontané	0,0	1,6 (2,6)	0,0	0,8 (2,4)
TAHA spontané	0,0	1,0 (1,8)	0,0	0,7 (2,2)
<i>TAH = Taux annualisé d'hémorragies. TAHA = taux annualisé d'hémorragies artérielles. Population per protocole = tous les patients ayant terminé le deuxième traitement prophylactique de 6 mois et n'ayant pas présenté d'écart majeur par rapport au protocole, affectant les résultats de l'étude. Taux annualisé d'hémorragies déterminé en divisant le nombre d'hémorragies par la période d'observation en années.</i>				

Au total, 242 épisodes hémorragiques ont été traités par ADYNOVI chez 66 patients ; 155 hémorragies chez 40 patients dans le groupe de concentrations minimales 1–3 % et 87 hémorragies chez 26 patients dans le groupe de concentrations minimales 8–12 %. La majorité des hémorragies (86,0 %, 208/242) ont été traitées avec 1 ou 2 perfusions ; et le traitement des hémorragies à la fin de l'épisode hémorragique a été jugé excellent ou bon dans 84,7 % (205/242) des hémorragies.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique (PK) d'ADYNOVI a été évaluée dans le cadre d'une étude croisée avec l'octocog alfa chez 26 patients (18 adultes et 8 adolescents) et chez 22 patients (16 adultes et 6 adolescents) après 6 mois de traitement par ADYNOVI. L'activité plasmatique du facteur VIII était mesurée par le test de coagulation en une étape et par dosage chromogénique.

ADYNOVI a présenté une demi-vie 1,4 à 1,5 fois plus longue que la demi-vie du facteur VIII de coagulation humain recombinant (octocog alfa) chez les adolescents et les adultes, aussi bien dans les tests de coagulation en une étape que dans les dosages chromogéniques. Une augmentation de l'ASC et une diminution de la clairance, par rapport à la molécule mère octocog alfa, ont également été observées. La récupération progressive était comparable entre les deux produits. La variation des paramètres pharmacocinétiques était similaire dans les populations adulte et adolescente, et entre le test de coagulation en une étape et le dosage chromogénique.

### Pharmacocinétique pédiatrique

Les paramètres pharmacocinétiques ont été calculés chez 39 patients de moins de 18 ans (analyse en intention de traiter) : 14 enfants (âge compris entre 2 et moins de 6 ans), 17 enfants plus âgés (âge compris entre 6 et moins de 12 ans) et 8 adolescents (âge compris entre 12 et moins de 18 ans). Les tests de coagulation en une étape et les dosages chromogéniques ont mis en évidence une demi-vie 1,3 à 1,5 fois plus longue dans la population pédiatrique. La clairance moyenne (basée sur le poids corporel) d'ADYNOVI était supérieure et la demi-vie moyenne était inférieure chez les enfants de moins de 12 ans, en comparaison aux adultes.

L'administration d'une dose plus forte peut s'avérer nécessaire chez les enfants de moins de 12 ans (voir rubrique 4.2).

**Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques mesurés par le dosage chromogénique (moyenne arithmétique ± É-T)**

Paramètres PK	ADYNOVI Adultes (18 ans et plus) n = 18 Dose : 45 ± 5 UI/kg	ADYNOVI Adolescents (12 à < 18 ans) n = 8 Dose : 45 ± 5 UI/kg	ADYNOVI Patients pédiatriques (6 à < 12 ans) n = 17 Dose : 50 ± 10 UI/kg	ADYNOVI Patients pédiatriques (< 6 ans) n = 14 Dose : 50 ± 10 UI/kg
Schéma	PK individuelle déterminée à partir de l'ensemble des prélèvements <sup>a</sup>		PK de population déterminée à partir d'un échantillon de prélèvements <sup>b</sup>	
Demi-vie terminale [h]	15,01 ± 3,89	13,80 ± 4,01	11,93 ± 2,58	12,99 ± 8,75
TRM (h)	19,70 ± 5,05	17,73 ± 5,44	17,24 ± 3,73	18,74 ± 12,60
Cl (ml/[kg·h]) <sup>d</sup>	2,16 ± 0,75	2,58 ± 0,84	2,80 ± 0,67	3,49 ± 1,21
Récupération progressive [(UI/dl)/(UI/kg)]	2,87 ± 0,61	2,34 ± 0,62	s.o. <sup>c</sup> (2,19 ± 0,40)	s.o. <sup>c</sup> (1,90 ± 0,27)
ASC <sub>0-inf</sub> (UI·h/dl)	2 589 ± 848	1 900 ± 841	2 259 ± 514	2 190 ± 1 593
V <sub>ss</sub> (dl/kg)	0,40 ± 0,09	0,54 ± 0,22	0,46 ± 0,04	0,54 ± 0,03
C <sub>max</sub> (UI/dl)	145 ± 29	117 ± 28	s.o. <sup>c</sup> (130 ± 24)	s.o. <sup>c</sup> (117 ± 16)

Abréviations : C<sub>max</sub> : activité maximale observée ; ASC : aire sous la courbe ; TRM : temps de résidence moyen ; Cl : clairance ; V<sub>ss</sub> : Volume de distribution à l'état d'équilibre ajusté au poids corporel.

<sup>a</sup> PK individuelle mesurée à partir de 12 échantillons prélevés post-perfusion.

<sup>b</sup> Modèle de PK de population mesurée à partir de 3 échantillons prélevés post-perfusion selon un calendrier de prélèvements aléatoire.

<sup>c</sup> s.o. : sans objet, car la récupération progressive et la C<sub>max</sub> chez les enfants reposent sur la PK individuelle. Pour la récupération progressive et la C<sub>max</sub>, les résultats reposent sur la PK individuelle indiquée entre parenthèses.

<sup>d</sup> La valeur de clairance de 12,18 ml (kg h) du patient 122001 dans le groupe d'âge compris entre 12 et < 18 ans n'a pas été incluse dans l'analyse de clairance.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Dans l'étude de toxicologie en administration répétée conduite chez le singe *cynomolgus*, deux animaux ont présenté une vacuolisation rénale dans le groupe de dose moyenne (350 UI/kg). Les vacuolisations n'avaient pas disparu après 2 semaines. La pertinence pour l'homme de la vacuolisation rénale observée dans l'étude préclinique est inconnue.

Les données non cliniques se limitent à une exposition d'un mois et aucune étude n'a été conduite avec ADYNOVI chez de jeunes animaux. Il n'est par conséquent pas possible de conclure sur les risques potentiels d'une accumulation de PEG dans divers tissus/organes en cas d'utilisation à long terme d'ADYNOVI dans la population pédiatrique.

Aucune étude de génotoxicité, de carcinogénicité ni de toxicité pour la reproduction n'a été conduite avec ADYNOVI.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Poudre

Mannitol (E421)  
Tréhalose dihydraté  
Histidine  
Glutathion  
Chlorure de sodium  
Chlorure de calcium (E509), 2H<sub>2</sub>O  
Tris(hydroxyméthyl)aminométhane  
Polysorbate 80 (E433)

#### Solvant

Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3 Durée de conservation**

#### Flacon non ouvert

2 ans.

Avant ouverture, le médicament peut être conservé à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C) pendant 3 mois au maximum. La date de fin des 3 mois de conservation à température ambiante doit être notée sur l'emballage du produit. Cette date ne doit jamais dépasser celle initialement indiquée sur l'emballage extérieur. À la fin de cette période, le produit ne doit pas être replacé au réfrigérateur, mais doit être utilisé ou jeté.

#### Après reconstitution

La stabilité physico-chimique de la solution après reconstitution a été démontrée pendant 3 heures à une température ne dépassant pas 30 °C. D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode de reconstitution n'exclue tout risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, sa durée et ses conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur. Ne pas mettre au réfrigérateur.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).  
Ne pas congeler.

ADYNOVI avec le dispositif BAXJECT II Hi-Flow : conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

ADYNOVI dans le système BAXJECT III : conserver la plaquette thermosoudée dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type I fermé par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle, contenant 250 UI, 500 UI, 1 000 UI, 2 000 UI ou 3 000 UI de poudre.

Flacon en verre de type I fermé par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle ou bromobutyle, contenant 5 ml d'eau pour préparations injectables.

Le médicament est présenté dans l'une des configurations suivantes :

- ADYNOVI avec le dispositif BAXJECT II Hi-Flow : chaque boîte comprend un flacon de poudre, un flacon de solvant et un dispositif de reconstitution (BAXJECT II Hi-Flow).
- ADYNOVI dans le système BAXJECT III : chaque boîte comprend un système BAXJECT III prêt à l'emploi dans une plaquette thermosoudée, avec le flacon de poudre et le flacon de solvant préassemblés pour la reconstitution.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le médicament reconstitué doit être inspecté visuellement avant l'administration afin de vérifier l'absence de particules et d'altération de la couleur. La solution doit être limpide ou légèrement opalescente. Ne pas utiliser la solution si celle-ci est trouble ou présente des dépôts.

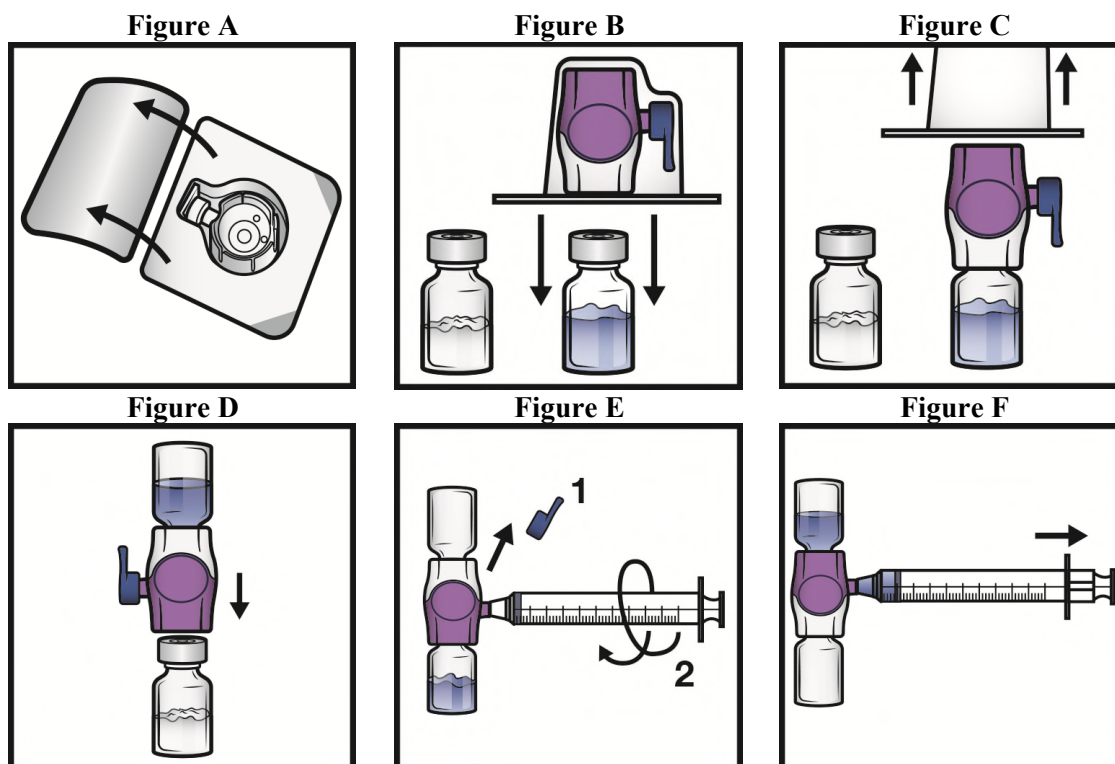
Après reconstitution, le pH de la solution est compris entre 6,7 et 7,3. L'osmolalité est  $\geq 380$  mOsmol/kg.

### Préparation et reconstitution avec le dispositif BAXJECT II Hi-Flow :

Pour la reconstitution, utiliser uniquement le flacon de solvant et le dispositif de reconstitution fournis dans l'emballage.

1. Utiliser une technique antiseptique (nettoyage et désinfection) et une surface de travail plane pendant la procédure de reconstitution.
2. Laisser les flacons de poudre et de solvant revenir à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C) avant utilisation.
3. Retirer les capuchons en plastique des flacons de poudre et de solvant.
4. Nettoyer les bouchons en caoutchouc avec une lingette imbibée d'alcool et laisser sécher avant utilisation.
5. Ouvrir l'emballage du dispositif BAXJECT II Hi-Flow en retirant l'opercule, sans toucher l'intérieur (Figure A). Ne pas sortir le dispositif de son emballage.
6. Retourner l'emballage. Appuyer dessus de façon à enfoncer complètement le perforateur en plastique transparent à travers le bouchon du flacon de solvant (Figure B).
7. Retirer l'emballage du dispositif BAXJECT II Hi-Flow en le tenant par les bords (Figure C). Laisser le capuchon bleu du dispositif BAXJECT II Hi-Flow en place. Ne pas toucher le perforateur en plastique violet exposé.
8. Retourner le système de façon à placer le flacon de solvant sur le dessus. En un geste rapide, enfoncer le perforateur en plastique violet complètement dans le bouchon du flacon de poudre (Figure D). Le vide aspirera le solvant dans le flacon de poudre.
9. Agiter doucement jusqu'à dissolution complète de la poudre. Ne pas réfrigérer la solution après reconstitution.





### Administration

- Inspecter visuellement la solution pour vérifier l'absence de particules et d'altération de la couleur avant l'administration.
  - La solution reconstituée doit être limpide et incolore.
  - Ne pas utiliser en cas de décoloration ou de présence de particules.
- Utiliser la solution dès que possible, au maximum 3 heures après la reconstitution.

### Étapes de l'administration

1. Retirer le capuchon bleu du dispositif BAXJECT II Hi-Flow (Figure E). **Ne pas aspirer d'air dans la seringue.** Connecter la seringue au dispositif BAXJECT II Hi-Flow. L'utilisation d'une seringue Luer-Lock est recommandée.
2. Retourner le système (le flacon de poudre doit désormais être placé sur le dessus). Aspirer la solution reconstituée dans la seringue en tirant lentement sur le piston (Figure F).
3. Déconnecter la seringue. Fixer une aiguille adaptée et injecter la solution par voie intraveineuse. Si plusieurs flacons d'ADYNOVI doivent être administrés à un même patient, la même seringue peut être utilisée pour aspirer le contenu de ces différents flacons.  
Un dispositif BAXJECT II Hi-Flow différent doit être utilisé pour reconstituer chaque flacon d'ADYNOVI avec le solvant.
4. Administrer le produit sur une durée ne dépassant pas 5 minutes (vitesse de perfusion maximale de 10 ml/min).

Il est fortement recommandé d'enregistrer le nom et le numéro de lot du médicament à chaque administration d'ADYNOVI. Des étiquettes détachables sont présentes sur le flacon de poudre.

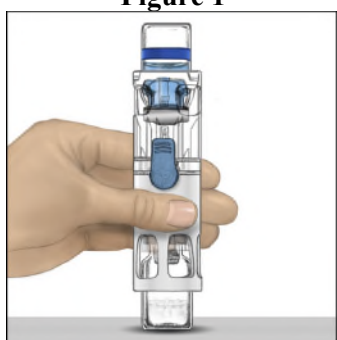
### Reconstitution avec le système BAXJECT III

Ne pas utiliser si l'opercule de la plaquette n'est pas complètement thermosoudé.

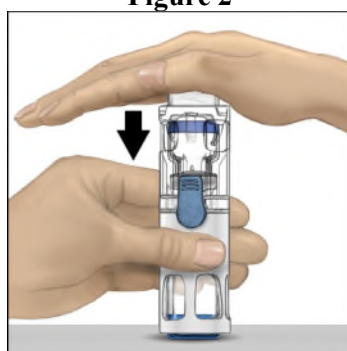
1. Si le produit est encore conservé au réfrigérateur, retirer du réfrigérateur la plaquette thermosoudée (qui contient les flacons de solvant et de poudre préassemblés avec le système de reconstitution) et laisser revenir à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C).

2. Bien se laver les mains à l'eau chaude et au savon.
3. Ouvrir la plaquette d'ADYNOVI en retirant l'opercule. Retirer le système BAXJECT III de la plaquette.
4. Placer le flacon de poudre sur une surface plane avec le flacon de solvant dessus (Figure 1). Le flacon de solvant porte une bande bleue. Laisser le capuchon bleu en place ; il sera retiré ultérieurement.
5. Tenir le flacon de poudre dans le système BAXJECT III d'une main et de l'autre main, appuyer fermement sur le flacon de solvant jusqu'à ce que le système soit entièrement enfoncé et que le solvant s'écoule dans le flacon de poudre (Figure 2). N'incliner le système qu'une fois le transfert terminé.
6. Vérifier que le transfert de solvant est terminé. Agiter doucement jusqu'à dissolution complète (Figure 3). Vérifier que la poudre est entièrement dissoute, faute de quoi une partie de la solution reconstituée ne traversera pas le filtre du dispositif. Le produit se dissout rapidement (généralement en moins d'une minute). Après la reconstitution, la solution doit être limpide, incolore et exempte de particules.

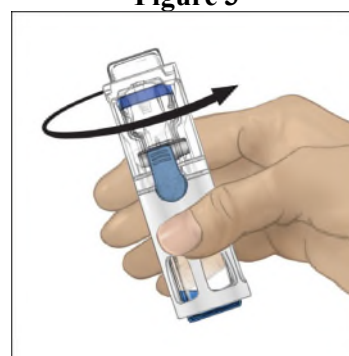
**Figure 1**



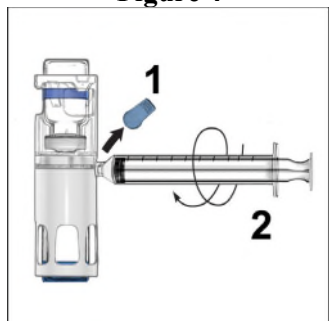
**Figure 2**



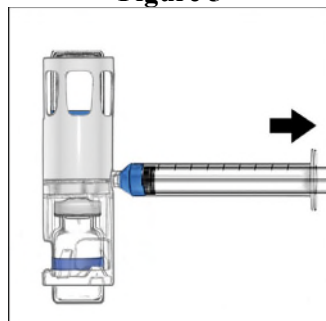
**Figure 3**



**Figure 4**



**Figure 5**



### Administration

- Inspecter visuellement la solution pour vérifier l'absence de particules et d'altération de la couleur avant l'administration.
  - La solution reconstituée doit être limpide et incolore.
  - Ne pas utiliser en cas de décoloration ou de présence de particules.
- Utiliser la solution dès que possible, au maximum 3 heures après la reconstitution.

### *Étapes de l'administration*

1. Retirer le capuchon bleu du dispositif BAXJECT III (Figure 4). **Ne pas aspirer d'air dans la seringue.** Connecter la seringue au dispositif BAXJECT III. L'utilisation d'une seringue Luer-Lock est recommandée.
2. Retourner le système (le flacon de poudre doit désormais être placé sur le dessus). Aspirer la solution reconstituée dans la seringue en tirant lentement sur le piston (Figure 5).

3. Déconnecter la seringue. Fixer une aiguille adaptée et injecter la solution par voie intraveineuse. Si plusieurs flacons d'ADYNOVI doivent être administrés à un même patient, la même seringue peut être utilisée pour aspirer le contenu de ces différents flacons.
4. Administrer le produit sur une durée ne dépassant pas 5 minutes (vitesse de perfusion maximale de 10 ml/min).

Il est fortement recommandé d'enregistrer le nom et le numéro de lot du médicament à chaque administration d'ADYNOVI. Des étiquettes détachables sont présentes sur la plaquette.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestrasse 67  
A-1221 Vienne  
Autriche  
medinfoEMEA@takeda.com

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 08 janvier 2018  
Date du dernier renouvellement : 09 novembre 2022

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADYNOVI 250 UI/2 ml poudre et solvant pour solution injectable  
ADYNOVI 500 UI/2 ml poudre et solvant pour solution injectable  
ADYNOVI 1 000 UI/2 ml poudre et solvant pour solution injectable

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### ADYNOVI 250 UI/2 ml poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient nominalement 250 UI de facteur VIII de coagulation humain (ADNr), le ruriotocog alfa pégol, correspondant à une concentration de 125 UI/ml après reconstitution avec 2 ml de solvant.

### ADYNOVI 500 UI/2 ml poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient nominalement 500 UI de facteur VIII de coagulation humain (ADNr), le ruriotocog alfa pégol, correspondant à une concentration de 250 UI/ml après reconstitution avec 2 ml de solvant.

### ADYNOVI 1 000 UI/2 ml poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient nominalement 1 000 UI de facteur VIII de coagulation humain (ADNr), le ruriotocog alfa pégol, correspondant à une concentration de 500 UI/ml après reconstitution avec 2 ml de solvant.

L'activité (unités internationales) est déterminée par dosage chromogénique. L'activité spécifique d'ADYNOVI est d'environ 3 800 à 6 000 UI/mg de protéine.

Le ruriotocog alfa pégol (facteur VIII de coagulation humain PEGylé [ADNr]) est une protéine constituée de 2 332 acides aminés d'un poids moléculaire d'environ 280 kDa, conjugué à un polyéthylène glycol (PEG) de 20 kDa. Il est produit par la technique de l'ADN recombinant à partir d'une lignée cellulaire d'ovaire de hamster chinois (CHO).

### Excipient(s) à effet notoire :

Chaque flacon de poudre contient 0,45 mmol (10 mg) de sodium, voir rubrique 4.4.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable (poudre pour solution injectable).

Poudre : poudre friable blanche à blanc cassé.

Solvant : solution limpide et incolore.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hémophilie.

#### Patients non traités précédemment

La sécurité et l'efficacité d'ADYNOVI chez les patients non traités précédemment n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Surveillance du traitement :

Pendant le traitement, il est conseillé d'effectuer un dosage approprié des taux de facteur VIII afin de déterminer la dose à administrer et la fréquence des perfusions. La réponse au facteur VIII est susceptible de varier d'un patient à l'autre, en raison d'une demi-vie du produit et d'une récupération différentes. La dose, déterminée en fonction du poids corporel, peut nécessiter un ajustement chez les patients en surcharge ou en insuffisance pondérale. En cas d'intervention chirurgicale majeure en particulier, un contrôle précis du traitement par substitution via des tests de la coagulation (activité plasmatique du facteur VIII) est indispensable.

Une étude de terrain a mis en évidence que les taux plasmatiques de facteur VIII peuvent être mesurés par dosage chromogénique ou par test de coagulation en une étape, techniques habituellement utilisées par les laboratoires d'analyses médicales.

#### Posologie

La posologie et la durée du traitement par substitution varient en fonction de la sévérité de la déficience en facteur VIII, de la localisation et de l'importance du saignement et de l'état clinique du patient.

Le nombre d'unités administrées du facteur VIII est exprimé en « unités internationales » (UI), conformément aux normes actuelles de l'OMS (Organisation mondiale de la Santé) sur la solution à diluer pour les produits à base de facteur VIII. L'activité plasmatique du facteur VIII est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal), soit, de préférence, en unités internationales (par rapport à une norme internationale pour le facteur VIII dans le plasma).

Une unité internationale (UI) d'activité de facteur VIII correspond à la quantité de facteur VIII présente dans un ml de plasma humain normal.

#### *Traitement à la demande*

Le calcul de la dose nécessaire de facteur VIII repose sur le résultat empirique qu'une UI de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité plasmatique du facteur VIII de 2 UI/dl. La dose requise est calculée selon la formule suivante :

Nombre d'unités internationales requises (UI) = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (%) x 0,5

La dose à administrer et la fréquence d'administration doivent toujours dépendre de l'efficacité clinique dans chaque cas.

Pour les événements hémorragiques suivants, l'activité du facteur VIII ne doit pas descendre en dessous du taux d'activité plasmatique donné (en % de l'activité normale ou en UI/dl) pour la période correspondante.

Le tableau 1 ci-dessous peut être utilisé pour déterminer la posologie en cas d'épisode de saignement et de chirurgie :

**Tableau 1 : guide pour la détermination de la posologie en cas d'épisode de saignement ou de chirurgie**

<b>Importance de l'hémorragie/type d'intervention chirurgicale</b>	<b>Taux de facteur VIII requis (% ou UI/dl)</b>	<b>Fréquence des administrations (heures)/durée du traitement (jours)</b>
<b>Hémorragie</b> Début d'hémarthrose, de saignement d'un muscle ou de saignement buccal.	20 – 40	Répéter les injections toutes les 12 à 24 heures pendant au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode de saignement, indiquée par la disparition de la douleur ou l'obtention d'une cicatrisation.
Hémarthrose plus étendue, saignement d'un muscle ou hématome.	30 – 60	Répéter les injections toutes les 12 à 24 heures pendant 3 – 4 jours ou plus jusqu'à disparition de la douleur et de l'invalidité aiguë.
Hémorragies mettant en jeu le pronostic vital.	60 – 100	Répéter les injections toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition du risque vital.
<b>Chirurgie</b> <i>Mineure</i> y compris extraction dentaire	30 – 60	Toutes les 24 heures pendant au moins 1 jour, jusqu'à cicatrisation.
<i>Majeure</i>	80 – 100 (pré- et postopératoire)	Répéter les injections toutes les 8 à 24 heures jusqu'à obtenir une cicatrisation satisfaisante, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires pour maintenir l'activité du facteur VIII entre 30 % et 60 % (UI/dl).

### *Prophylaxie*

La dose recommandée pour une prophylaxie à long terme est de 40 à 50 UI d'ADYNOVI par kg de poids corporel deux fois par semaine, à 3 ou 4 jours d'intervalle. Des ajustements posologiques et des intervalles d'administration différents peuvent être envisagés en fonction des taux de FVIII obtenus et du syndrome hémorragique de chaque patient (voir rubriques 5.1, 5.2).

### *Population pédiatrique*

La posologie du traitement à la demande est la même chez les patients pédiatriques (de 12 à 18 ans) et chez les patients adultes. La posologie du traitement prophylactique est la même chez les patients âgés de 12 ans à 18 ans et chez les patients adultes. Les données actuellement disponibles concernant les patients âgés de moins de 12 ans sont présentées dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2. Des ajustements posologiques et des intervalles d'administration différents peuvent être envisagés en fonction des taux de FVIII obtenus et du syndrome hémorragique de chaque patient (voir rubriques 5.1, 5.2).

## Mode d'administration

ADYNOVI est réservé à une utilisation par voie intraveineuse.

La vitesse d'administration doit être déterminée de façon à garantir le confort du patient (vitesse maximale de 10 ml/min).

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active, à la molécule mère (octocog alfa) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Réaction allergique connue aux protéines de souris ou de hamster.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

#### Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité de type allergique, notamment une anaphylaxie, ont été rapportées avec ADYNOVI. Le médicament contient des traces de protéines de souris et de hamster. En cas de symptômes d'hypersensibilité, il faut indiquer aux patients d'interrompre immédiatement la prise du médicament et de consulter leur médecin. Les patients doivent être informés des signes précoces des réactions d'hypersensibilité tels que : éruption urticarienne, urticaire généralisée, oppression thoracique, sibilances, hypotension et anaphylaxie.

En cas de choc, un traitement médical classique adapté doit être mis en œuvre.

#### Inhibiteurs

L'apparition d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur VIII est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Ces inhibiteurs sont habituellement des immunoglobulines IgG dirigées contre l'activité pro-coagulante du facteur VIII et sont mesurées en Unités Bethesda par ml de plasma par le test modifié. Le risque de développer des inhibiteurs est corrélé à la gravité de la maladie ainsi qu'à l'exposition au facteur VIII, ce risque est le plus élevé au cours des 50 premiers jours d'exposition et peut persister pendant toute la vie du patient, bien que le risque soit peu fréquent.

La pertinence clinique de l'apparition d'inhibiteurs dépendra du titre d'inhibiteurs ; un faible titre présente un risque de réponse clinique insuffisante moins élevé qu'un titre élevé d'inhibiteurs.

De manière générale, tous les patients traités avec des facteurs VIII de coagulation doivent faire l'objet d'une surveillance soignée pour détecter l'apparition d'inhibiteurs par un suivi clinique et à l'aide de tests biologiques appropriés. Si le taux de facteur VIII plasmatique attendu n'est pas atteint ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée par une dose adéquate, un dosage doit être réalisé afin de rechercher la présence d'un inhibiteur du facteur VIII. Chez les patients présentant un titre élevé d'inhibiteur, le traitement en facteur VIII peut ne pas être efficace et d'autres options thérapeutiques doivent être considérées. Le suivi de tels patients doit être effectué par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'hémophilie et des inhibiteurs du facteur VIII.

### Induction de tolérance immunitaire (ITI)

Aucune donnée clinique relative à l'utilisation d'ADYNOVI en ITI n'est disponible.

### Événements cardiovasculaires

Chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, un traitement par substitution par facteur VIII peut augmenter le risque d'événements cardiovasculaires.

### Complications liées au cathéter lors du traitement

Si un dispositif d'accès veineux central (DAVC) est requis, le risque de complications liées au DAVC, telles que des infections locales, une bactériémie et une thrombose au site du cathéter, doit être pris en compte.

### Considérations liées aux excipients

Ce médicament contient jusqu'à 12,42 mg de sodium par flacon, cela équivaut à 0,62 % de l'apport alimentaire quotidien maximal de 2 g de sodium recommandé par l'OMS pour un adulte. Selon son poids et la posologie, le patient pourra recevoir plusieurs flacons. Les patients suivant un régime à apports contrôlés en sodium doivent tenir compte de cette information.

Il est fortement recommandé d'enregistrer le nom et le numéro de lot du médicament à chaque administration d'ADYNOVI à un patient, afin de maintenir une traçabilité entre le patient et le lot du médicament.

### Population pédiatrique

Les mises en garde et précautions d'emploi mentionnées s'appliquent aux adultes comme aux enfants.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune interaction entre les facteurs VIII de coagulation humain (ADNr) et d'autres médicaments n'a été signalée.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été menée avec le facteur VIII. Étant donné la rareté de l'hémophilie A chez la femme, il n'y a pas de donnée disponible sur l'utilisation de facteur VIII pendant la grossesse et l'allaitement. Le facteur VIII ne doit donc être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement qu'en cas de nécessité absolue.

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

ADYNOVI n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (pouvant inclure : angioedème, brûlures et picotements douloureux au site d'injection, frissons, bouffée congestive, urticaire généralisée, céphalée, éruption urticarienne, hypotension, léthargie, nausées, impatiences, tachycardie, oppression thoracique, picotements, vomissement, respiration sifflante) ont été observées dans de rares cas et peuvent parfois évoluer en anaphylaxie sévère (y compris un choc).



Des anticorps neutralisants (inhibiteurs) peuvent apparaître chez des patients atteints d'hémophilie A traités avec le facteur VIII, y compris avec ADYNOVI. Une telle apparition se manifeste par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé en hémophilie (voir rubrique 5.1).

#### Tableau récapitulatif des effets indésirables

La sécurité d'ADYNOVI a été évaluée chez 365 patients précédemment traités, présentant une hémophilie A sévère (taux de facteur VIII inférieur à 1 % de la normale) et ayant reçu au moins une dose d'ADYNOVI dans le cadre de 6 essais cliniques multicentriques, prospectifs, en ouvert, terminés et de 1 essai clinique en cours.

Le tableau ci-dessous est présenté conformément à la classification des systèmes d'organes MedDRA (classes de systèmes d'organes et termes préconisés).

Les fréquences ont été évaluées selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

**Tableau 2 : effets indésirables rapportés avec ADYNOVI**

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Inhibition du facteur VIII	Peu fréquent (PPT)*
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	Peu fréquent
	Réaction anaphylactique**	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Céphalée	Très fréquent
	Sensations vertigineuses	Fréquent
Affections oculaires	Hyperhémie oculaire	Peu fréquent
Affections vasculaires	Bouffée congestive	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Fréquent
	Nausées	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash	Fréquent
	Eruption cutanée prurigineuse	Peu fréquent
	Urticaire	Fréquent
Investigations	Éosinophiles augmentés	Peu fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Réaction liée à la perfusion	Peu fréquent
<p>* La fréquence est déterminée d'après des études sur des produits de facteur VIII menées auprès de patients atteints d'hémophilie A sévère. PPT = patients précédemment traités. Les fréquences présentées ont été calculées à partir de tous les événements indésirables, relié ou non relié à un médicament.</p> <p>** Effet indésirable identifié lors de la surveillance post commercialisation.</p>		

## Description de certains effets indésirables

### *Hypersensibilité*

L'événement d'hypersensibilité observé était un rash non grave, d'intensité légère et transitoire, survenu chez un patient âgé de 2 ans ayant précédemment présenté un rash pendant un traitement par ADYNOVI.

### *Population pédiatrique*

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez l'enfant devraient être les mêmes que chez l'adulte. La sécurité d'ADYNOVI a été évaluée chez 38 patients de moins de 6 ans et 34 patients de 6 à moins de 12 ans ayant accumulé un total de 2 880 et 2 975 jours d'exposition respectivement. L'âge moyen (É-T) était de 3,3 ans (1,55) et de 8,1 ans (1,92), respectivement.

## Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration - voir Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

Aucun symptôme de surdosage n'a été rapporté avec le facteur VIII de coagulation recombinant.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : antihémorragique, facteur VIII de coagulation, Code ATC : B02BD02.

Le complexe facteur VIII/facteur von Willebrand se compose de deux molécules (facteur VIII et facteur von Willebrand) aux fonctions physiologiques différentes. Lorsqu'il est administré en perfusion à un patient hémophile, le facteur VIII se lie au facteur von Willebrand dans la circulation sanguine. Le facteur VIII activé agit comme cofacteur du facteur IX activé, accélérant la conversion du facteur X en facteur X activé. Le facteur X activé transforme la prothrombine en thrombine. La thrombine transforme ensuite le fibrinogène en fibrine et un caillot peut se former. L'hémophilie A est une anomalie héréditaire de la coagulation sanguine liée au sexe. Elle est due à un taux insuffisant de facteur VIII:C et entraîne des saignements dans les articulations, les muscles ou les organes internes, spontanés ou consécutifs à un traumatisme accidentel ou chirurgical. Le traitement substitutif permet d'augmenter les taux plasmatiques de facteur VIII et ainsi de corriger temporairement la déficience et les syndromes hémorragiques.

Le ruriotocog alfa pégol est un facteur VIII humain recombinant pégylé présentant une demi-vie allongée. Le ruriotocog alfa pégol est un conjugué covalent d'octocog alfa, consistant en 2 332 acides aminés, avec un réactif à base de polyéthylène glycol (PEG) (poids moléculaire médian de 20 kDA). L'activité thérapeutique du ruriotocog alfa pégol provient de l'octocog alfa, qui est produit par la technique de l'ADN recombinant à partir de cellules d'ovaire de hamster chinois. L'octocog alfa est ensuite conjugué par liaison covalente au réactif PEG. La fraction PEG est conjuguée à l'octocog alfa pour augmenter sa demi-vie.

## Efficacité et sécurité cliniques

La sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique d'ADYNOVI ont été évaluées dans le cadre d'une étude clinique pivotale prospective, multicentrique, en ouvert. Cette étude a comparé l'efficacité d'un

traitement prophylactique en deux administrations hebdomadaires à un traitement à la demande, et a déterminé leur efficacité hémostatique dans le traitement des épisodes hémorragiques. Au total, 137 patients de sexe masculin (âgés de 12 à 65 ans) atteints d'hémophilie A sévère et précédemment traités ont reçu au moins une perfusion d'ADYNOVI. Sur ces 137 patients, 25 étaient des adolescents (âgés de 12 ans à moins de 18 ans).

### *Immunogénicité*

Aucun des patients ayant participé à un ou plusieurs des 6 essais cliniques terminés chez des patients précédemment traités (PPT) n'a développé d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) persistants contre le FVIII  $\geq 0,6$  UB/ml (sur la base de la modification de Nijmegen du test Bethesda). Un patient a développé un inhibiteur du FVIII transitoire à la limite inférieure de positivité (0,6 UB) au cours d'une prophylaxie personnalisée visant un taux de FVIII de 8–12 %.

Dans le cadre d'une étude en cours portant sur des patients non traités précédemment, âgés de  $< 6$  ans et atteints d'hémophilie A sévère, des rapports préliminaires sur 9 cas de développement d'inhibiteur du FVIII associés à un traitement par ADYNOVI ont été reçus.

### *Traitement prophylactique*

Les patients ont reçu le traitement prophylactique ( $n = 120$ ) par ADYNOVI à une dose comprise entre 40 et 50 UI par kg, deux fois par semaine, ou le traitement à la demande ( $n = 17$ ) par ADYNOVI à une dose comprise entre 10 et 60 UI par kg pendant 6 mois. L'intervalle médian entre les administrations était de 3,6 jours, et la dose moyenne (É-T) de 48,7 (4,4) UI/kg. Sur les 120 patients ayant reçu la prophylaxie, 118 (98 %) sont restés à la posologie initiale recommandée sans ajustement de dose, et la dose a été augmentée à 60 UI/kg chez 2 patients en raison de saignement au niveau des articulations cibles.

Dans la population per protocole (traitée conformément au schéma posologique prévu par le protocole), 101 patients au total ont reçu le schéma bihebdomadaire (groupe prophylaxie), et 17 patients ont été traités de façon ponctuelle (groupe de traitement à la demande). Le taux annualisé d'hémorragies (TAH) médian était de 41,5 dans le groupe de traitement à la demande, contre 1,9 avec le traitement prophylactique avec deux administrations par semaine. Le TAH articulaires médian (Q1 ; Q3) était de 38,1 (24,5 ; 44,6) dans le groupe de traitement à la demande, contre 0,0 (0,0 ; 2,0) dans le groupe prophylaxie, et le TAH spontanées médian était de 21,6 (11,2 ; 33,2) dans le groupe de traitement à la demande, contre 0,0 (0,0 ; 2,2) dans le groupe prophylaxie. Les résultats pour la population prise en compte dans l'analyse complète étaient comparables à ceux obtenus dans la population per protocole. Il convient toutefois de noter que le TAH n'est pas comparable entre les différents concentrés de facteur de coagulation et entre les différents essais cliniques.

Sur les 101 patients, 40 (40 %) n'ont présenté aucun épisode de saignement, 58 (57 %) n'ont présenté aucun saignement articulaire et 58 (57 %) n'ont présenté aucun saignement spontané dans le groupe prophylaxie. Tous les patients du groupe de traitement à la demande ont présenté un épisode de saignement (articulaire ou spontané).

### *Traitement des épisodes de saignement*

Au total, 518 épisodes de saignement ont été traités par ADYNOVI dans la population per protocole. Parmi eux, 361 ( $n = 17$  patients) ont été observés dans le groupe de traitement à la demande, et 157 ( $n = 61$  patients) dans le groupe prophylaxie. La dose médiane par perfusion nécessaire pour traiter les épisodes de saignement dans la population per protocole était de 32,0 (écart interquartile [EI] : 21,5) UI par kg. Au total, 95,9 % des épisodes de saignement ont été contrôlés avec 1 ou 2 perfusions, et 85,5 % ont été contrôlés avec une perfusion seulement. La réponse au traitement par ADYNOVI a été jugée excellente (disparition complète de la douleur et des signes objectifs de saignement après une seule perfusion) ou bonne (soulagement marqué de la douleur et/ou amélioration des signes de saignement après une seule perfusion) dans 96,1 % des 518 épisodes de saignement.

### *Population pédiatrique < 12 ans*

Au total, 66 patients atteints d'hémophilie A sévère précédemment traités ont reçu le produit dans l'étude pédiatrique (32 patients âgés de moins de 6 ans et 34 patients âgés de 6 à moins de 12 ans). La posologie du schéma prophylactique était de 40 à 60 UI/kg d'ADYNOVI deux fois par semaine. La dose moyenne (É-T) était de 54,3 (6,3) UI/kg, et la fréquence médiane des perfusions de 1,87 par semaine. Le TAH médian global était de 2,0 (EI : 3,9) pour les 65 patients de la population per protocole, et les TAH spontanées et articulaires médians étaient tous deux de 0 (EI : 1,9). Sur ces 65 patients, 24 (37 %) n'ont présenté aucun épisode de saignement, 47 (72 %) n'ont présenté aucun épisode de saignement articulaire et 43 (66 %) n'ont présenté aucun épisode de saignement spontané au cours du traitement prophylactique.

Sur les 70 épisodes de saignement observés au cours de l'étude pédiatrique, 82,9 % ont été contrôlés avec 1 perfusion et 91,4 % avec 1 ou 2 perfusions. Le contrôle du saignement a été jugé excellent (disparition complète de la douleur et des signes objectifs de saignement après une seule perfusion) ou bon (soulagement marqué de la douleur et/ou amélioration des signes de saignement après une seule perfusion) dans 63 des 70 (90,0 %) cas.

### *Prise en charge peropératoire (prophylaxie chirurgicale)*

Au total, 21 interventions chirurgicales majeures et 5 interventions chirurgicales mineures supplémentaires ont été réalisées et évaluées chez 21 patients uniques dans le cadre de l'étude menée chez les patients en chirurgie. Concernant les interventions majeures, la dose de charge préopératoire était comprise entre 36 UI/kg et 109 UI/kg (médiane : 63 UI/kg), et la dose postopératoire totale était comprise entre 186 UI/kg et 1 320 UI/kg (médiane : 490 UI/kg). La dose totale médiane était de 553 UI/kg (intervalle : 248-1 394 UI/kg) pour les interventions majeures, et de 106 UI/kg (intervalle : 76-132 UI/kg) pour les interventions mineures.

L'efficacité hémostatique peropératoire a été jugée excellente (pertes sanguines inférieures ou égales aux pertes prévisibles avec le même type d'intervention dans la population non hémophile, et volumes de dérivés sanguins nécessaires pour les transfusions inférieurs ou comparables aux volumes prévisibles dans la population non hémophile) pour l'ensemble des 26 interventions (21 majeures et 5 mineures). Les pertes sanguines intraopératoires médianes (EI) observées (n = 14) étaient de 10,0 (20,0) ml, contre des pertes sanguines moyennes prévisibles (n = 14) de 150,0 (140,0) ml pour les interventions orthopédiques majeures.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ADYNOVI dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique, dans le traitement du déficit congénital en facteur VIII (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

### *Traitement prophylactique à long terme chez les patients pédiatriques et adultes*

La sécurité et l'efficacité à long terme d'ADYNOVI dans la prophylaxie et le traitement des épisodes hémorragiques ont été évaluées chez 216 PPT pédiatriques et adultes atteints d'hémophilie A sévère qui avaient déjà participé à d'autres études sur ADYNOVI ou qui étaient naïfs de traitement par ADYNOVI. Dans la population traitée, les patients ont reçu une dose fixe deux fois par semaine de 40 à 50 UI/kg s'ils étaient âgés de  $\geq 12$  ans ou de 40 à 60 UI/kg s'ils étaient âgés de  $< 12$  ans. La dose a été ajustée jusqu'à 80 UI/kg deux fois par semaine, si nécessaire, pour maintenir des taux de FVIII minimum  $> 1$  %. Les patients qui ont opté pour un schéma prophylactique personnalisé (adapté à la pharmacocinétique) ont reçu des doses allant jusqu'à 80 UI/kg par perfusion qui visaient à maintenir des taux de FVIII minimum  $\geq 3$  % au moins deux fois par semaine. Le TAH par schéma prophylactique, le site de saignement et l'étiologie sont présentés dans le tableau 3.

**Tableau 3 : taux annualisé d'hémorragies (TAH) par schéma prophylactique (population en ITT)**

Étiologie du site de saignement	Deux fois par semaine (N = 186)	Tous les 5 jours (N = 56)	Tous les 7 jours (N = 15)	Adapté à la PK <sup>a</sup> (N = 25)
	<b>Moyenne</b> <b>[Estimation ponctuelle — Intervalle de confiance à 95 %]</b>			
Globale	2,2 [1,85 - 2,69]	2,1 [1,54 - 2,86]	2,7 [1,44 - 5,20]	2,6 [1,70 - 4,08]
Articulaire	1,2 [0,96 - 1,58]	1,1 [0,81 - 1,55]	2,0 [0,90 - 4,62]	1,4 [0,91 - 2,17]
Spontanée	1,2 [0,92 - 1,56]	1,3 [0,87 - 2,01]	1,8 [0,78 - 4,06]	1,0 [0,54 - 1,71]

*Estimations ponctuelles et intervalles de confiance à 95 % obtenus à partir d'un modèle linéaire généralisé ajustant une distribution binomiale négative avec une fonction de liaison logarithmique.*  
*Les patients recevant des doses dans le cadre de plusieurs schémas sont inclus dans les résumés pour plusieurs schémas.*  
*Inclut tous les sujets de l'étude (adultes et enfants de moins de 18 ans) pour un dosage 2 fois par semaine et adapté à la PK. Aucun sujet de moins de 12 ans n'a été inclus dans les administrations tous les 5 et 7 jours.*  
*ITT = Intention de traiter*  
*N = Nombre de patients inclus dans l'analyse*  
<sup>a</sup> *Ciblent l'activité du FVIII à des taux minimum  $\geq 3\%$  par rapport à la normale*

Il est à noter que le TAH n'est pas comparable entre différents concentrés de facteurs et entre différents essais cliniques.

L'efficacité hémostatique à long terme a été évaluée dans 910 épisodes hémorragiques traités par ADYNOVI et a été jugée excellente ou bonne dans 88,5 % des épisodes hémorragiques. Dans toutes les catégories d'âge et pour le schéma posologique à dose fixe et le schéma posologique adapté à la PK, plus de 85 % des traitements des hémorragies ont été jugés excellents ou bons. La majorité des épisodes hémorragiques ont été traités par une (74,0 %) ou deux (15,4 %) perfusions.

*Essai clinique PROPEL de prophylaxie personnalisée mené chez des patients adolescents et adultes*

La sécurité et l'efficacité d'ADYNOVI ont été évaluées dans le cadre d'une étude multicentrique, prospective, randomisée, en ouvert, menée auprès de 121 PPT (115 randomisés) adolescents (12–18 ans) et adultes atteints d'hémophilie A sévère pendant une période de traitement de 12 mois. L'étude a comparé 2 schémas posologiques prophylactiques d'ADYNOVI guidés par la PK, qui ciblaient des taux minimum de facteur VIII de 1–3 %, avec administration deux fois par semaine (N = 57) ou de 8–12 %, avec administration tous les deux jours (N = 58), en évaluant les proportions de patients ayant atteint un TAH total de 0 au cours de la deuxième période de 6 mois de l'étude.

Les doses prophylactiques moyennes administrées dans les groupes de concentrations minimales 1–3 % et 8–12 % étaient respectivement de 3 866,1 UI/kg par an (moyenne [ET] des perfusions/semaine = 2,3 [0,58]) et de 7 532,8 UI/kg par an (moyenne [ET] des perfusions/semaine = 3,6 [1,18]). Après ajustement posologique au cours de la première période de prophylaxie de 6 mois, les taux minimum médians au cours de la deuxième période de 6 mois (basés sur le test de coagulation en une étape et calculés jusqu'à la fin de l'intervalle de perfusion prévu) ont été compris entre 2,10 UI/dl et 3,00 UI/dl dans le groupe de concentrations minimales 1–3 % et entre 10,70 UI/dl et 11,70 UI/dl dans le groupe de concentrations minimales 8–12 %, ce qui montre que l'administration dans les 2 schémas prophylactiques était généralement adéquate pour atteindre et maintenir les concentrations minimales de FVIII souhaitées.

Le critère d'évaluation principal de l'étude, à savoir la proportion de sujets ayant un TAH total de 0 pendant la deuxième période de 6 mois, n'a pas été atteint dans la population de patients en ITT ( $p = 0,0545$ ) mais l'a été dans la population en per protocole ( $p = 0,0154$ ).

Les proportions de patients randomisés présentant des TAH totaux, des TAH spontanés et des taux annualisés d'hémorragies articulaires (TAHA) spontanés de 0 au cours de la deuxième période de 6 mois de l'étude sont présentées dans le tableau 4.

**Tableau 4 : taux annualisé d'hémorragies (TAH) de 0, deuxième période de 6 mois de l'étude**

	Proportion de patients sans saignements sur 6 mois [Estimation ponctuelle — Intervalle de confiance à 95 %]	
	Population en ITT	
	Concentrations minimales 1–3 % (N = 57)	Concentrations minimales 8–12 % (N = 58)
<b>TAH total de 0</b>	0,421 [0,292 ; 0,549]	0,621 [0,491 ; 0,750]
<b>TAH spontané de 0</b>	0,596 [0,469 ; 0,724]	0,760 [0,645 ; 0,875]
<b>TAHA spontané de 0</b>	0,649 [0,525 ; 0,773]	0,850 [0,753 ; 0,947]
<i>TAH = Taux annualisé d'hémorragies. TAHA = taux annualisé d'hémorragies articulaires. Taux annualisé d'hémorragies déterminé en divisant le nombre d'hémorragies par la période d'observation en années.</i>		
	Proportion de patients sans saignements sur 6 mois [Estimation ponctuelle — Intervalle de confiance à 95 %]	
	Population per protocole	
	Concentrations minimales 1–3 % (N = 52)	Concentrations minimales 8–12 % (N = 43)
<b>TAH total de 0</b>	0,404 [0,270 ; 0,549]	0,674 [0,515 ; 0,809]
<b>TAH spontané de 0</b>	0,596 [0,451 ; 0,730]	0,814 [0,666 ; 0,916]
<b>TAHA spontané de 0</b>	0,654 [0,509 ; 0,780]	0,907 [0,779 ; 0,974]
<i>TAH = Taux annualisé d'hémorragies. TAHA = taux annualisé d'hémorragies articulaires. Population per protocole = tous les patients ayant terminé le deuxième traitement prophylactique de 6 mois et n'ayant pas présenté d'écarts majeurs par rapport au protocole, affectant les résultats de l'étude. Taux annualisé d'hémorragies déterminé en divisant le nombre d'hémorragies par la période d'observation en années.</i>		

Il est à noter que le TAH n'est pas comparable entre différents concentrés de facteurs et entre différents essais cliniques.

Les TAH totaux, les TAH spontanés et les TAHA spontanés au cours de la deuxième période de 6 mois de l'étude sont présentés dans le tableau 5.

**Tableau 5 : taux annualisé d'hémorragies (TAH), deuxième période de 6 mois de l'étude**

	(Population en ITT)			
	Concentrations minimales 1–3 % (N = 57)		Concentrations minimales 8–12 % (N = 53)	
	Médiane	Moyenne (ET)	Médiane	Moyenne (ET)
TAH total	2,0	3,6 (7,5)	0,0	1,6 (3,4)
TAH spontané	0,0	2,5 (6,6)	0,0	0,7 (1,7)
TAHA spontané	0,0	2,0 (6,4)	0,0	0,5 (1,7)
<i>TAH = Taux annualisé d'hémorragies. TAHA = taux annualisé d'hémorragies articulaires. Taux annualisé d'hémorragies déterminé en divisant le nombre d'hémorragies par la période d'observation en années.</i>				
	Population per protocole			
	Concentrations minimales 1–3 % (N = 52)		Concentrations minimales 8–12 % (N = 43)	
	Médiane	Moyenne (ET)	Médiane	Moyenne (ET)
TAH total	2,0	2,4 (3,2)	0,0	2,1 (4,2)
TAH spontané	0,0	1,6 (2,6)	0,0	0,8 (2,4)
TAHA spontané	0,0	1,0 (1,8)	0,0	0,7 (2,2)
<i>TAH = Taux annualisé d'hémorragies. TAHA = taux annualisé d'hémorragies articulaires. Population per protocole = tous les patients ayant terminé le deuxième traitement prophylactique de 6 mois et n'ayant pas présenté d'écarts majeurs par rapport au protocole, affectant les résultats de l'étude. Taux annualisé d'hémorragies déterminé en divisant le nombre d'hémorragies par la période d'observation en années.</i>				

Au total, 242 épisodes hémorragiques ont été traités par ADYNOVI chez 66 patients ; 155 hémorragies chez 40 patients dans le groupe de concentrations minimales 1–3 % et 87 hémorragies chez 26 patients dans le groupe de concentrations minimales 8–12 %. La majorité des hémorragies (86,0 %, 208/242) ont été traitées avec 1 ou 2 perfusions ; et le traitement des hémorragies à la fin de l'épisode hémorragique a été jugé excellent ou bon dans 84,7 % (205/242) des hémorragies.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique (PK) d'ADYNOVI a été évaluée dans le cadre d'une étude croisée avec l'octocog alfa chez 26 patients (18 adultes et 8 adolescents) et chez 22 patients (16 adultes et 6 adolescents) après 6 mois de traitement par ADYNOVI. L'activité plasmatique du facteur VIII était mesurée par le test de coagulation en une étape et par dosage chromogénique.

ADYNOVI a présenté une demi-vie 1,4 à 1,5 fois plus longue que la demi-vie du facteur VIII de coagulation humain recombinant (octocog alfa) chez les adolescents et les adultes, aussi bien dans les tests de coagulation en une étape que dans les dosages chromogéniques. Une augmentation de l'ASC et une diminution de la clairance, par rapport à la molécule mère octocog alfa, ont également été observées. La récupération progressive était comparable entre les deux produits. La variation des paramètres pharmacocinétiques était similaire dans les populations adulte et adolescente, et entre le test de coagulation en une étape et le dosage chromogénique.

### Pharmacocinétique pédiatrique

Les paramètres pharmacocinétiques ont été calculés chez 39 patients de moins de 18 ans (analyse en intention de traiter) : 14 enfants (âge compris entre 2 et moins de 6 ans), 17 enfants plus âgés (âge compris entre 6 et moins de 12 ans) et 8 adolescents (âge compris entre 12 et moins de 18 ans). Les tests de coagulation en une étape et les dosages chromogéniques ont mis en évidence une demi-vie 1,3 à 1,5 fois plus longue dans la population pédiatrique. La clairance moyenne (basée sur le poids corporel) d'ADYNOVI était supérieure et la demi-vie moyenne était inférieure chez les enfants de moins de 12 ans, en comparaison aux adultes.

L'administration d'une dose plus forte peut s'avérer nécessaire chez les enfants de moins de 12 ans (voir rubrique 4.2).

**Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques mesurés par le dosage chromogénique (moyenne arithmétique ± É-T)**

Paramètres PK	ADYNOVI Adultes (18 ans et plus) n = 18 Dose : 45 ± 5 UI/kg	ADYNOVI Adolescents (12 à < 18 ans) n = 8 Dose : 45 ± 5 UI/kg	ADYNOVI Patients pédiatriques (6 à < 12 ans) n = 17 Dose : 50 ± 10 UI/kg	ADYNOVI Patients pédiatriques (< 6 ans) n = 14 Dose : 50 ± 10 UI/kg
Schéma	PK individuelle déterminée à partir de l'ensemble des prélèvements <sup>a</sup>		PK de population déterminée à partir d'un échantillon de prélèvements <sup>b</sup>	
Demi-vie terminale [h]	15,01 ± 3,89	13,80 ± 4,01	11,93 ± 2,58	12,99 ± 8,75
TRM (h)	19,70 ± 5,05	17,73 ± 5,44	17,24 ± 3,73	18,74 ± 12,60
Cl (ml/[kg·h]) <sup>d</sup>	2,16 ± 0,75	2,58 ± 0,84	2,80 ± 0,67	3,49 ± 1,21
Récupération progressive [(UI/dl)/(UI/kg)]	2,87 ± 0,61	2,34 ± 0,62	s.o. <sup>c</sup> (2,19 ± 0,40)	s.o. <sup>c</sup> (1,90 ± 0,27)
ASC <sub>0-inf</sub> (UI·h/dl)	2 589 ± 848	1 900 ± 841	2 259 ± 514	2 190 ± 1 593
V <sub>ss</sub> (dl/kg)	0,40 ± 0,09	0,54 ± 0,22	0,46 ± 0,04	0,54 ± 0,03
C <sub>max</sub> (UI/dl)	145 ± 29	117 ± 28	s.o. <sup>c</sup> (130 ± 24)	s.o. <sup>c</sup> (117 ± 16)

Abréviations : C<sub>max</sub> : activité maximale observée ; ASC : aire sous la courbe ; TRM : temps de résidence moyen ; Cl : clairance ; V<sub>ss</sub> : volume de distribution à l'état d'équilibre ajusté au poids corporel.

<sup>a</sup> PK individuelle mesurée à partir de 12 échantillons prélevés post-perfusion.

<sup>b</sup> Modèle de PK de population mesurée à partir de 3 échantillons prélevés post-perfusion selon un calendrier de prélèvements aléatoire.

<sup>c</sup> s.o : sans objet, car la récupération progressive et la  $C_{max}$  chez les enfants reposent sur la PK individuelle. Pour la récupération progressive et la  $C_{max}$ , les résultats reposent sur la PK individuelle indiquée entre parenthèses.

<sup>d</sup> La valeur de clairance de 12,18 ml (kg h) du patient 122001 dans le groupe d'âge compris entre 12 et < 18 ans n'a pas été incluse dans l'analyse de clairance.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Dans l'étude de toxicologie en administration répétée conduite chez le singe *cynomolgus*, deux animaux ont présenté une vacuolisation rénale dans le groupe de dose moyenne (350 UI/kg). Les vacuolisations n'avaient pas disparu après 2 semaines. La pertinence pour l'homme de la vacuolisation rénale observée dans l'étude préclinique est inconnue.

Les données non cliniques se limitent à une exposition d'un mois et aucune étude n'a été conduite avec ADYNOVI chez de jeunes animaux. Il n'est par conséquent pas possible de conclure sur les risques potentiels d'une accumulation de PEG dans divers tissus/organes en cas d'utilisation à long terme d'ADYNOVI dans la population pédiatrique.

Aucune étude de génotoxicité, de carcinogénicité ni de toxicité pour la reproduction n'a été conduite avec ADYNOVI.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### Poudre

Mannitol (E421)

Tréhalose dihydraté

Histidine

Glutathion

Chlorure de sodium

Chlorure de calcium (E509), 2H<sub>2</sub>O

Tris(hydroxyméthyl)aminométhane

Polysorbate 80 (E433)

#### Solvant

Eau pour préparations injectables

### 6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### 6.3 Durée de conservation

#### Flacon non ouvert

2 ans.

Avant ouverture, le médicament peut être conservé à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C) pendant 3 mois au maximum. La date de fin des 3 mois de conservation à température ambiante doit être notée sur l'emballage du produit. Cette date ne doit jamais dépasser celle initialement indiquée sur



l'emballage extérieur. À la fin de cette période, le produit ne doit pas être replacé au réfrigérateur, mais doit être utilisé ou jeté.

#### Après reconstitution

La stabilité physico-chimique de la solution après reconstitution a été démontrée pendant 3 heures à une température ne dépassant pas 30 °C. D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode de reconstitution n'exclue tout risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, sa durée et ses conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur. Ne pas mettre au réfrigérateur.

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).  
Ne pas congeler.

ADYNOVI avec le dispositif BAXJECT II Hi-Flow : conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

ADYNOVI dans le système BAXJECT III : conserver la plaquette thermosoudée dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en verre de type I fermé par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle, contenant 250 UI, 500 UI ou 1 000 UI de poudre.

Flacon en verre de type I fermé par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle ou bromobutyle, contenant 2 ml d'eau pour préparations injectables.

Le médicament est présenté dans l'une des configurations suivantes :

- ADYNOVI avec le dispositif BAXJECT II Hi-Flow : chaque boîte comprend un flacon de poudre, un flacon de solvant et un dispositif de reconstitution (BAXJECT II Hi-Flow).
- ADYNOVI dans le système BAXJECT III : chaque boîte comprend un système BAXJECT III prêt à l'emploi dans une plaquette thermosoudée, avec le flacon de poudre et le flacon de solvant préassemblés pour la reconstitution.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Le médicament reconstitué doit être inspecté visuellement avant l'administration afin de vérifier l'absence de particules et d'altération de la couleur. La solution doit être limpide ou légèrement opalescente. Ne pas utiliser la solution si celle-ci est trouble ou présente des dépôts.

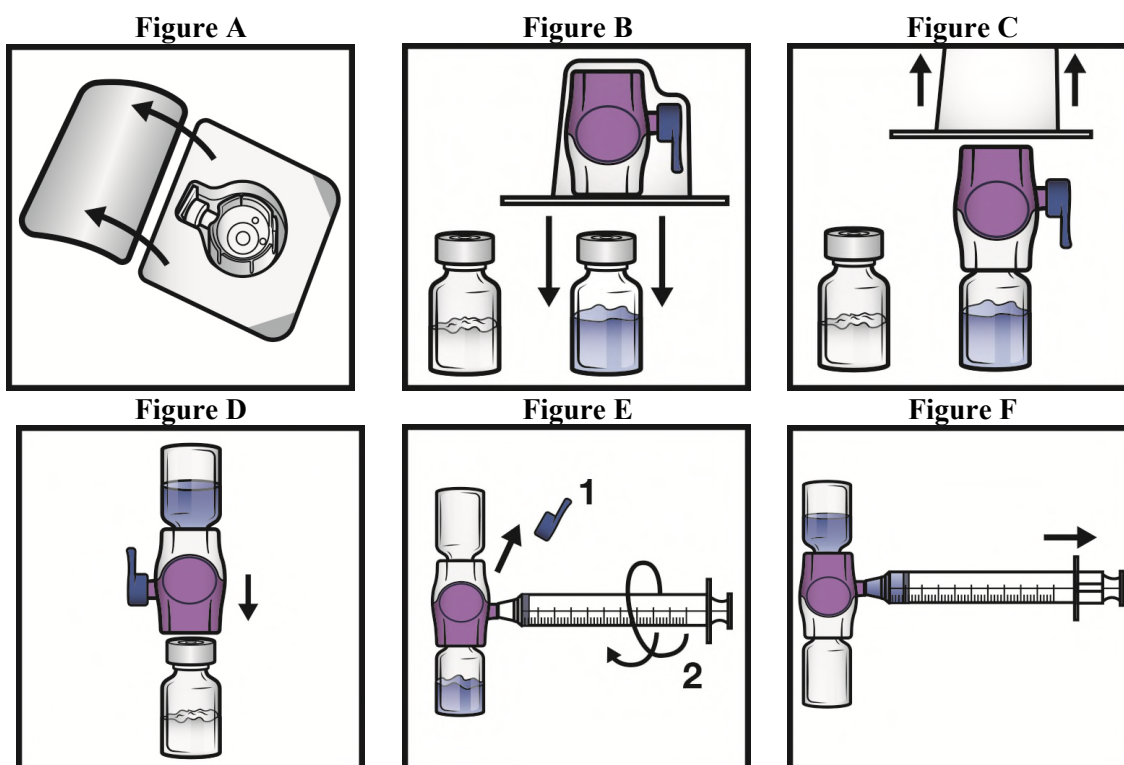
Après reconstitution, le pH de la solution est compris entre 6,7 et 7,3. L'osmolalité est  $\geq 380$  mOsmol/kg.

#### Préparation et reconstitution avec le dispositif BAXJECT II Hi-Flow :

Pour la reconstitution, utiliser uniquement le flacon de solvant et le dispositif de reconstitution fournis dans l'emballage.

1. Utiliser une technique antiseptique (nettoyage et désinfection) et une surface de travail plane pendant la procédure de reconstitution.
2. Laisser les flacons de poudre et de solvant revenir à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C) avant utilisation.

3. Retirer les capuchons en plastique des flacons de poudre et de solvant.
4. Nettoyer les bouchons en caoutchouc avec une lingette imbibée d'alcool et laisser sécher avant utilisation.
5. Ouvrir l'emballage du dispositif BAXJECT II Hi-Flow en retirant l'opercule, sans toucher l'intérieur (Figure A). Ne pas sortir le dispositif de son emballage.
6. Retourner l'emballage. Appuyer dessus de façon à enfoncer complètement le perforateur en plastique transparent à travers le bouchon du flacon de solvant (Figure B).
7. Retirer l'emballage du dispositif BAXJECT II Hi-Flow en le tenant par les bords (Figure C). Laisser le capuchon bleu du dispositif BAXJECT II Hi-Flow en place. Ne pas toucher le perforateur en plastique violet exposé.
8. Retourner le système de façon à placer le flacon de solvant sur le dessus. En un geste rapide, enfoncer le perforateur en plastique violet complètement dans le bouchon du flacon de poudre (Figure D). Le vide aspirera le solvant dans le flacon de poudre.
9. Agiter doucement jusqu'à dissolution complète de la poudre. Ne pas réfrigérer la solution après reconstitution.



### Administration

- Inspecter visuellement la solution pour vérifier l'absence de particules et d'altération de la couleur avant l'administration.
  - La solution reconstituée doit être limpide et incolore.
  - Ne pas utiliser en cas de décoloration ou de présence de particules.
- Utiliser la solution dès que possible, au maximum 3 heures après la reconstitution.

### *Étapes de l'administration*

1. Retirer le capuchon bleu du dispositif BAXJECT II Hi-Flow (Figure E). **Ne pas aspirer d'air dans la seringue.** Connecter la seringue au dispositif BAXJECT II Hi-Flow. L'utilisation d'une seringue Luer-Lock est recommandée.
2. Retourner le système (le flacon de poudre doit désormais être placé sur le dessus). Aspirer la solution reconstituée dans la seringue en tirant lentement sur le piston (Figure F).

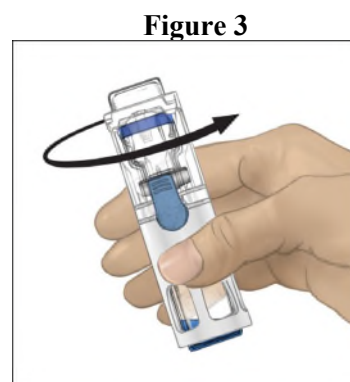
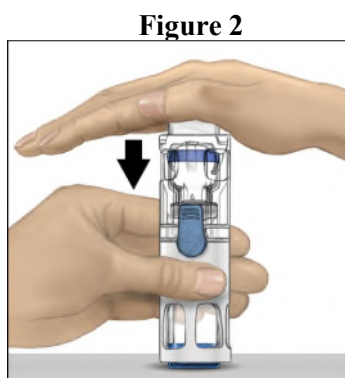
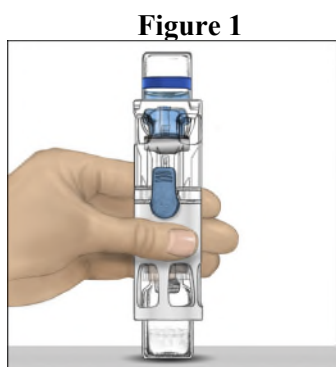
3. Déconnecter la seringue. Fixer une aiguille adaptée et injecter la solution par voie intraveineuse. Si plusieurs flacons d'ADYNOVI doivent être administrés à un même patient, la même seringue peut être utilisée pour aspirer le contenu de ces différents flacons.  
Un dispositif BAXJECT II Hi-Flow différent doit être utilisé pour reconstituer chaque flacon d'ADYNOVI avec le solvant.
4. Administrer le produit sur une durée ne dépassant pas 5 minutes (vitesse de perfusion maximale de 10 ml/min).

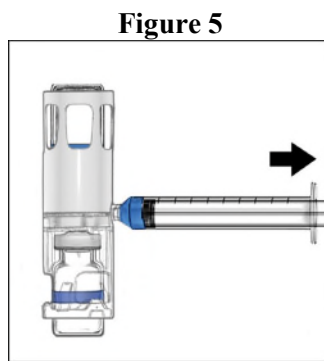
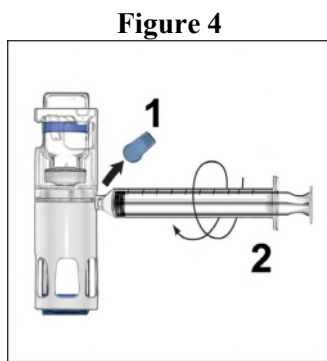
Il est fortement recommandé d'enregistrer le nom et le numéro de lot du médicament à chaque administration d'ADYNOVI. Des étiquettes détachables sont présentes sur le flacon de poudre.

### Reconstitution avec le système BAXJECT III

Ne pas utiliser si l'opercule de la plaquette n'est pas complètement thermosoudé.

1. Si le produit est encore conservé au réfrigérateur, retirer du réfrigérateur la plaquette thermosoudée (qui contient les flacons de solvant et de poudre préassemblés avec le système de reconstitution) et laisser revenir à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C).
2. Bien se laver les mains à l'eau chaude et au savon.
3. Ouvrir la plaquette d'ADYNOVI en retirant l'opercule. Retirer le système BAXJECT III de la plaquette.
4. Placer le flacon de poudre sur une surface plane avec le flacon de solvant dessus (Figure 1). Le flacon de solvant porte une bande bleue. Laisser le capuchon bleu en place ; il sera retiré ultérieurement.
5. Tenir le flacon de poudre dans le système BAXJECT III d'une main et de l'autre main, appuyer fermement sur le flacon de solvant jusqu'à ce que le système soit entièrement enfoncé et que le solvant s'écoule dans le flacon de poudre (Figure 2). N'incliner le système qu'une fois le transfert terminé.
6. Vérifier que le transfert de solvant est terminé. Agiter doucement jusqu'à dissolution complète (Figure 3). Vérifier que la poudre est entièrement dissoute, faute de quoi une partie de la solution reconstituée ne traversera pas le filtre du dispositif. Le produit se dissout rapidement (généralement en moins d'une minute). Après la reconstitution, la solution doit être limpide, incolore et exempte de particules.





### Administration

- Inspecter visuellement la solution pour vérifier l'absence de particules et d'altération de la couleur avant l'administration.
  - La solution reconstituée doit être limpide et incolore.
  - Ne pas utiliser en cas de décoloration ou de présence de particules.
- Utiliser la solution dès que possible, au maximum 3 heures après la reconstitution.

### *Étapes de l'administration*

1. Retirer le capuchon bleu du dispositif BAXJECT III (Figure 4). **Ne pas aspirer d'air dans la seringue.** Connecter la seringue au dispositif BAXJECT III. L'utilisation d'une seringue Luer-Lock est recommandée.
2. Retourner le système (le flacon de poudre doit désormais être placé sur le dessus). Aspirer la solution reconstituée dans la seringue en tirant lentement sur le piston (Figure 5).
3. Déconnecter la seringue. Fixer une aiguille adaptée et injecter la solution par voie intraveineuse. Si plusieurs flacons d'ADYNOVI doivent être administrés à un même patient, la même seringue peut être utilisée pour aspirer le contenu de ces différents flacons.
4. Administrer le produit sur une durée ne dépassant pas 5 minutes (vitesse de perfusion maximale de 10 ml/min).

Il est fortement recommandé d'enregistrer le nom et le numéro de lot du médicament à chaque administration d'ADYNOVI. Des étiquettes détachables sont présentes sur la plaquette.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Baxalta Innovations GmbH  
 Industriestrasse 67  
 A-1221 Vienne  
 Autriche  
 medinfoEMEA@takeda.com

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 08 janvier 2018

Date du dernier renouvellement : 09 novembre 2022

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

Baxalta US Inc  
1700 Rancho Conejo Boulevard  
Thousand Oaks  
Californie  
CA-91320  
ÉTATS-UNIS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

<b>Description</b>	<b>Date</b>
Étude de sécurité post-autorisation (PASS) : afin d'évaluer les effets potentiels de l'accumulation de PEG dans le plexus choroïde du cerveau et d'autres tissus/organes, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit conduire une étude de sécurité post-autorisation et soumettre les résultats conformément au protocole validé.	Q3/Q4 2030



**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR (DISPOSITIF BAXJECT II HI-FLOW)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADYNOVI 250 UI/5 ml poudre et solvant pour solution injectable

rurioctocog alfa pégol (facteur VIII de coagulation humain recombinant pégylé)

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

1 flacon : 250 UI de rurioctocog alfa pégol, 50 UI/ml après reconstitution.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : mannitol, tréhalose dihydraté, histidine, glutathion, chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, tris(hydroxyméthyl)aminométhane, polysorbate 80

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon de poudre, 1 flacon contenant 5 ml de solvant, 1 dispositif BAXJECT II Hi-Flow.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intraveineuse après reconstitution.

À usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Utiliser dans les 3 heures suivant la reconstitution.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.  
Ne pas congeler.

Fin de la période de conservation à température ambiante de 3 mois :

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Vienne  
Autriche

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1247/003

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ADYNOVI 250

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE (DISPOSITIF BAXJECT II HI-FLOW)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

ADYNOVI 250 UI/5 ml poudre pour solution injectable

rurioctocog alfa pégol  
IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
À usage unique.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

250 UI

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR (DISPOSITIF BAXJECT II HI-FLOW)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADYNOVI 500 UI/5 ml poudre et solvant pour solution injectable

rurioctocog alfa pégol (facteur VIII de coagulation humain recombinant pégylé)

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

1 flacon : 500 UI de rurioctocog alfa pégol, 100 UI/ml après reconstitution.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : mannitol, tréhalose dihydraté, histidine, glutathion, chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, tris(hydroxyméthyl)aminométhane, polysorbate 80

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon de poudre, 1 flacon contenant 5 ml de solvant, 1 dispositif BAXJECT II Hi-Flow.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intraveineuse après reconstitution.

À usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Utiliser dans les 3 heures suivant la reconstitution.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.  
Ne pas congeler.

Fin de la période de conservation à température ambiante de 3 mois :

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Vienne  
Autriche

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1247/007

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot :

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ADYNOVI 500

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE (DISPOSITIF BAXJECT II HI-FLOW)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

ADYNOVI 500 UI/5 ml poudre pour solution injectable

rurioctocog alfa pégol

IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

À usage unique.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

500 UI

**6. AUTRES**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR (DISPOSITIF BAXJECT II HI-FLOW)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADYNOVI 1 000 UI/5 ml poudre et solvant pour solution injectable

rurioctocog alfa pégol (facteur VIII de coagulation humain recombinant pégylé)

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

1 flacon : 1 000 UI de rurioctocog alfa pégol, 200 UI/ml après reconstitution.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : mannitol, tréhalose dihydraté, histidine, glutathion, chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, tris(hydroxyméthyl)aminométhane, polysorbate 80

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon de poudre, 1 flacon contenant 5 ml de solvant, 1 dispositif BAXJECT II Hi-Flow.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intraveineuse après reconstitution.

À usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Utiliser dans les 3 heures suivant la reconstitution.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.  
Ne pas congeler.

Fin de la période de conservation à température ambiante de 3 mois :

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Vienne  
Autriche

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1247/011

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ADYNOVI 1000

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE (DISPOSITIF BAXJECT II HI-FLOW)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

ADYNOVI 1 000 UI/5 ml poudre pour solution injectable

rurioctocog alfa pégol

IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

À usage unique.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

1 000 UI

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR (DISPOSITIF BAXJECT II HI-FLOW)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADYNOVI 2 000 UI/5 ml poudre et solvant pour solution injectable

rurioctocog alfa pégol (facteur VIII de coagulation humain recombinant pégylé)

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

1 flacon : 2 000 UI de rurioctocog alfa pégol, 400 UI/ml après reconstitution.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : mannitol, tréhalose dihydraté, histidine, glutathion, chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, tris(hydroxyméthyl)aminométhane, polysorbate 80

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon de poudre, 1 flacon contenant 5 ml de solvant, 1 dispositif BAXJECT II Hi-Flow.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intraveineuse après reconstitution.

À usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Utiliser dans les 3 heures suivant la reconstitution.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.  
Ne pas congeler.

Fin de la période de conservation à température ambiante de 3 mois :

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Vienne  
Autriche

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1247/013

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot :

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ADYNOVI 2000

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE (DISPOSITIF BAXJECT II HI-FLOW)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

ADYNOVI 2 000 UI/5 ml poudre pour solution injectable

rurioctocog alfa pégol  
IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
À usage unique.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

2 000 UI

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR (DISPOSITIF BAXJECT II HI-FLOW)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADYNOVI 3 000 UI/5 ml poudre et solvant pour solution injectable

rurioctocog alfa pégol (facteur VIII de coagulation humain recombinant pégylé)

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

1 flacon : 3 000 UI de rurioctocog alfa pégol, 600 UI/ml après reconstitution.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : mannitol, tréhalose dihydraté, histidine, glutathion, chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, tris(hydroxyméthyl)aminométhane, polysorbate 80

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon de poudre, 1 flacon contenant 5 ml de solvant, 1 dispositif BAXJECT II Hi-Flow.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intraveineuse après reconstitution.

À usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Utiliser dans les 3 heures suivant la reconstitution.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.  
Ne pas congeler.

Fin de la période de conservation à température ambiante de 3 mois :

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Vienne  
Autriche

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1247/015

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ADYNOVI 3000

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE (DISPOSITIF BAXJECT II HI-FLOW)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

ADYNOVI 3 000 UI/5 ml poudre pour solution injectable

rurioctocog alfa pégol  
IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
À usage unique.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

3 000 UI

**6. AUTRES**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON DE SOLVANT (DISPOSITIF BAXJECT II HI-FLOW)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Solvant pour ADYNOVI  
Eau pour préparations injectables  
IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

5 ml

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****EMBALLAGE EXTÉRIEUR (SYSTÈME BAXJECT III)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADYNOVI 250 UI/5 ml poudre et solvant pour solution injectable

rurioctocog alfa pégol (facteur VIII de coagulation humain recombinant pégylé)

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

1 flacon : 250 UI de rurioctocog alfa pégol, 50 UI/ml après reconstitution.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : mannitol, tréhalose dihydraté, histidine, glutathion, chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, tris(hydroxyméthyl)aminométhane, polysorbate 80

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon de poudre et 1 flacon contenant 5 ml de solvant, préassemblés dans le système BAXJECT III.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intraveineuse après reconstitution.

À usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Utiliser dans les 3 heures suivant la reconstitution.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.  
Ne pas congeler.

Fin de la période de conservation à température ambiante de 3 mois :

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Vienne  
Autriche

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1247/004

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ADYNOVI 250

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**ÉTIQUETTE DE LA PLAQUETTE THERMOSOUDEE (SYSTÈME BAXJECT III)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADYNOVI 250 UI/5 ml poudre et solvant pour solution injectable

rurioctocog alfa pégol

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Baxalta Innovations GmbH

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Voie intraveineuse après reconstitution.

Utiliser dans les 3 heures suivant la reconstitution.

Ne pas utiliser si l'emballage est ouvert ou endommagé.

Flacon de poudre et flacon de solvant, préassemblés dans le système BAXJECT III.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS**

**ÉTIQUETTE DU SYSTÈME ASSEMBLÉ (SYSTÈME BAXJECT III)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADYNOVI 250

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Baxalta Innovations GmbH

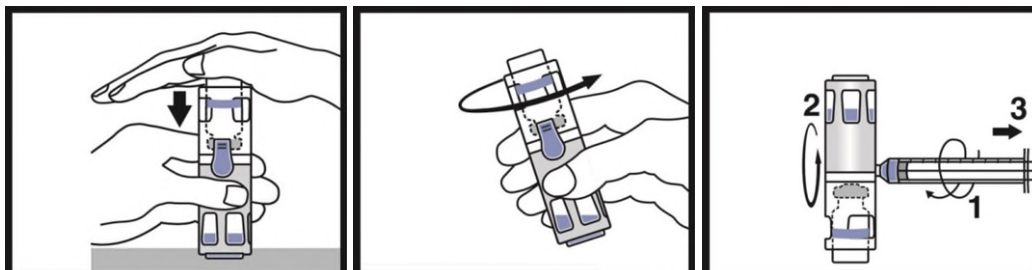
**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE (SYSTÈME BAXJECT III)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

ADYNOVI 250

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****EMBALLAGE EXTÉRIEUR (SYSTÈME BAXJECT III)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADYNOVI 500 UI/5 ml poudre et solvant pour solution injectable

rurioctocog alfa pégol (facteur VIII de coagulation humain recombinant pégylé)

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

1 flacon : 500 UI de rurioctocog alfa pégol, 100 UI/ml après reconstitution.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : mannitol, tréhalose dihydraté, histidine, glutathion, chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, tris(hydroxyméthyl)aminométhane, polysorbate 80

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon de poudre et 1 flacon contenant 5 ml de solvant, préassemblés dans le système BAXJECT III.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intraveineuse après reconstitution.

À usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Utiliser dans les 3 heures suivant la reconstitution.



**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.  
Ne pas congeler.

Fin de la période de conservation à température ambiante de 3 mois :

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Vienne  
Autriche

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1247/008

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ADYNOVI 500

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**ÉTIQUETTE DE LA PLAQUETTE THERMOSOUDEE (SYSTÈME BAXJECT III)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADYNOVI 500 UI/5 ml poudre et solvant pour solution injectable

rurioctocog alfa pégol

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Baxalta Innovations GmbH

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Voie intraveineuse après reconstitution.

Utiliser dans les 3 heures suivant la reconstitution.

Ne pas utiliser si l'emballage est ouvert ou endommagé.

Flacon de poudre et flacon de solvant, préassemblés dans le système BAXJECT III.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS**

**ÉTIQUETTE DU SYSTÈME ASSEMBLÉ (SYSTÈME BAXJECT III)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADYNOVI 500

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Baxalta Innovations GmbH

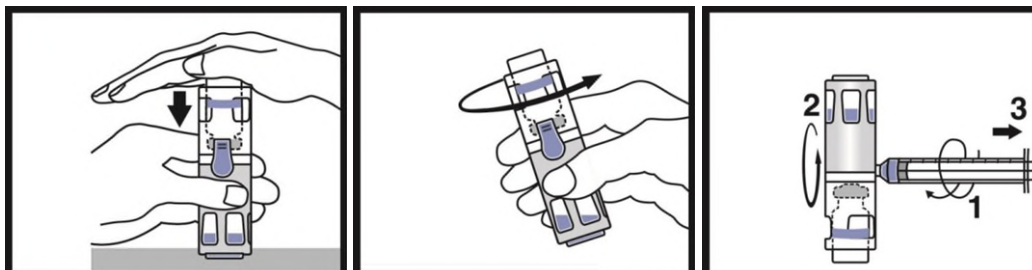
**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE (SYSTÈME BAXJECT III)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

ADYNOVI 500

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR (SYSTÈME BAXJECT III)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADYNOVI 1 000 UI/5 ml poudre et solvant pour solution injectable

rurioctocog alfa pégol (facteur VIII de coagulation humain recombinant pégylé)

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

1 flacon : 1 000 UI de rurioctocog alfa pégol, 200 UI/ml après reconstitution.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : mannitol, tréhalose dihydraté, histidine, glutathion, chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, tris(hydroxyméthyl)aminométhane, polysorbate 80

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon de poudre et 1 flacon contenant 5 ml de solvant, préassemblés dans le système BAXJECT III.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intraveineuse après reconstitution.

À usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Utiliser dans les 3 heures suivant la reconstitution.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.  
Ne pas congeler.

Fin de la période de conservation à température ambiante de 3 mois :

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Vienne  
Autriche

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1247/012

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ADYNOVI 1000

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS  
THERMOSOUDES**

**ÉTIQUETTE DE LA PLAQUETTE THERMOSOUDEE (SYSTEME BAXJECT III)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADYNOVI 1 000 UI/5 ml poudre et solvant pour solution injectable

rurioctocog alfa pégol

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Baxalta Innovations GmbH

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Voie intraveineuse après reconstitution.

Utiliser dans les 3 heures suivant la reconstitution.

Ne pas utiliser si l'emballage est ouvert ou endommagé.

Flacon de poudre et flacon de solvant, préassemblés dans le système BAXJECT III.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS**

**ÉTIQUETTE DU SYSTÈME ASSEMBLÉ (SYSTÈME BAXJECT III)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADYNOVI 1 000

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Baxalta Innovations GmbH

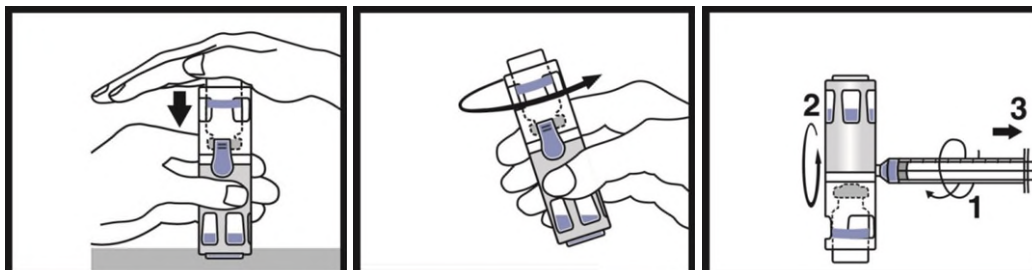
**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**





**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE (SYSTÈME BAXJECT III)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

ADYNOVI 1 000

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****EMBALLAGE EXTÉRIEUR (SYSTÈME BAXJECT III)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADYNOVI 2 000 UI/5 ml poudre et solvant pour solution injectable

rurioctocog alfa pégol (facteur VIII de coagulation humain recombinant pégylé)

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

1 flacon : 2 000 UI de rurioctocog alfa pégol, 400 UI/ml après reconstitution.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : mannitol, tréhalose dihydraté, histidine, glutathion, chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, tris(hydroxyméthyl)aminométhane, polysorbate 80

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon de poudre et 1 flacon contenant 5 ml de solvant, préassemblés dans le système BAXJECT III.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intraveineuse après reconstitution.

À usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Utiliser dans les 3 heures suivant la reconstitution.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.  
Ne pas congeler.

Fin de la période de conservation à température ambiante de 3 mois :

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Vienne  
Autriche

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1247/014

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ADYNOVI 2000

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**ÉTIQUETTE DE LA PLAQUETTE THERMOSOUDEE (SYSTEME BAXJECT III)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADYNOVI 2 000 UI/5 ml poudre et solvant pour solution injectable

rurioctocog alfa pégol

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Baxalta Innovations GmbH

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Voie intraveineuse après reconstitution.

Utiliser dans les 3 heures suivant la reconstitution.

Ne pas utiliser si l'emballage est ouvert ou endommagé.

Flacon de poudre et flacon de solvant, préassemblés dans le système BAXJECT III.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS**

**ÉTIQUETTE DU SYSTÈME ASSEMBLÉ (SYSTÈME BAXJECT III)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADYNOVI 2 000

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Baxalta Innovations GmbH

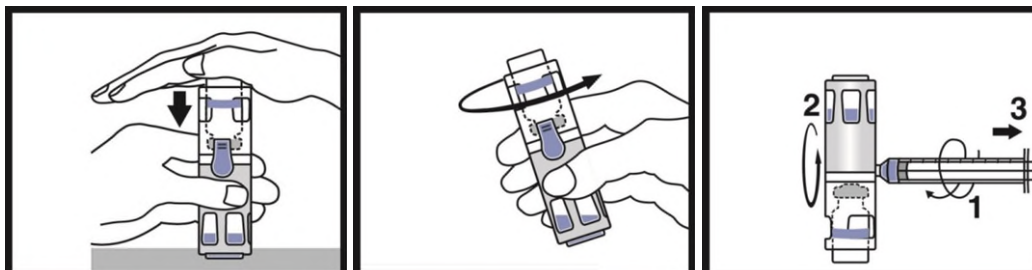
**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE (SYSTÈME BAXJECT III)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

ADYNOVI 2 000

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****EMBALLAGE EXTÉRIEUR (SYSTÈME BAXJECT III)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADYNOVI 3 000 UI/5 ml poudre et solvant pour solution injectable

rurioctocog alfa pégol (facteur VIII de coagulation humain recombinant pégylé)

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

1 flacon : 3 000 UI de rurioctocog alfa pégol, 600 UI/ml après reconstitution.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : mannitol, tréhalose dihydraté, histidine, glutathion, chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, tris(hydroxyméthyl)aminométhane, polysorbate 80

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon de poudre et 1 flacon contenant 5 ml de solvant, préassemblés dans le système BAXJECT III.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intraveineuse après reconstitution.

À usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Utiliser dans les 3 heures suivant la reconstitution.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.  
Ne pas congeler.

Fin de la période de conservation à température ambiante de 3 mois :

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Vienne  
Autriche

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1247/016

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ADYNOVI 3000

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**ÉTIQUETTE DE LA PLAQUETTE THERMOSOUDEE (SYSTEME BAXJECT III)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADYNOVI 3 000 UI/5 ml poudre et solvant pour solution injectable

rurioctocog alfa pégol

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Baxalta Innovations GmbH

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Voie intraveineuse après reconstitution.

Utiliser dans les 3 heures suivant la reconstitution.

Ne pas utiliser si l'emballage est ouvert ou endommagé.

Flacon de poudre et flacon de solvant, préassemblés dans le système BAXJECT III.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS**

**ÉTIQUETTE DU SYSTÈME ASSEMBLÉ (SYSTÈME BAXJECT III)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADYNOVI 3 000

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Baxalta Innovations GmbH

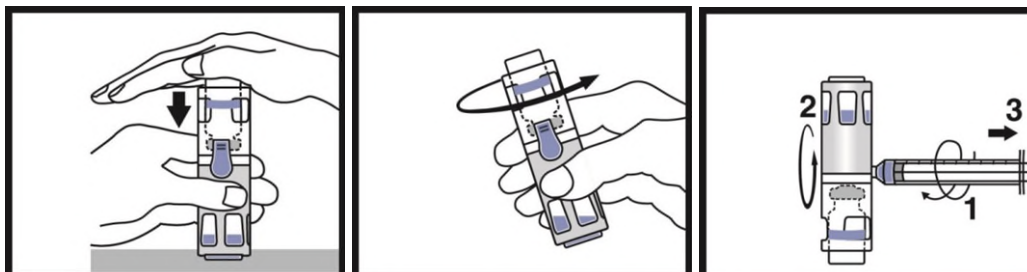
**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE (SYSTÈME BAXJECT III)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

ADYNOVI 3 000

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

**6. AUTRES**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON DE SOLVANT (SYSTÈME BAXJECT III)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Solvant pour ADYNOVI  
Eau pour préparations injectables  
IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****EMBALLAGE EXTÉRIEUR (DISPOSITIF BAXJECT II HI-FLOW)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADYNOVI 250 UI/2 ml poudre et solvant pour solution injectable

rurioctocog alfa pégol (facteur VIII de coagulation humain recombinant pégylé)

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

1 flacon : 250 UI de rurioctocog alfa pégol, 125 UI/ml après reconstitution.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : mannitol, tréhalose dihydraté, histidine, glutathion, chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, tris(hydroxyméthyl)aminométhane, polysorbate 80

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon de poudre, 1 flacon contenant 2 ml de solvant, 1 dispositif BAXJECT II Hi-Flow.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intraveineuse après reconstitution.

À usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Utiliser dans les 3 heures suivant la reconstitution.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.  
Ne pas congeler.

Fin de la période de conservation à température ambiante de 3 mois :

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Vienne  
Autriche

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1247/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ADYNOVI 250

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE (DISPOSITIF BAXJECT II HI-FLOW)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

ADYNOVI 250 UI/2 ml poudre pour solution injectable

rurioctocog alfa pégol

IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

À usage unique.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

250 UI

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****EMBALLAGE EXTÉRIEUR (DISPOSITIF BAXJECT II HI-FLOW)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADYNOVI 500 UI/2 ml poudre et solvant pour solution injectable

rurioctocog alfa pégol (facteur VIII de coagulation humain recombinant pégylé)

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

1 flacon : 500 UI de rurioctocog alfa pégol, 250 UI/ml après reconstitution.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : mannitol, tréhalose dihydraté, histidine, glutathion, chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, tris(hydroxyméthyl)aminométhane, polysorbate 80

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon de poudre, 1 flacon contenant 2 ml de solvant, 1 dispositif BAXJECT II Hi-Flow.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intraveineuse après reconstitution.

À usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Utiliser dans les 3 heures suivant la reconstitution.



**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.  
Ne pas congeler.

Fin de la période de conservation à température ambiante de 3 mois :

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Vienne  
Autriche

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1247/005

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ADYNOVI 500

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE (DISPOSITIF BAXJECT II HI-FLOW)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

ADYNOVI 500 UI/2 ml poudre pour solution injectable

rurioctocog alfa pégol  
IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
À usage unique.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

500 UI

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR (DISPOSITIF BAXJECT II HI-FLOW)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADYNOVI 1 000 UI/2 ml poudre et solvant pour solution injectable

rurioctocog alfa pégol (facteur VIII de coagulation humain recombinant pégylé)

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

1 flacon : 1 000 UI de rurioctocog alfa pégol, 500 UI/ml après reconstitution.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : mannitol, tréhalose dihydraté, histidine, glutathion, chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, tris(hydroxyméthyl)aminométhane, polysorbate 80

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon de poudre, 1 flacon contenant 2 ml de solvant, 1 dispositif BAXJECT II Hi-Flow.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intraveineuse après reconstitution.

À usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Utiliser dans les 3 heures suivant la reconstitution.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.  
Ne pas congeler.

Fin de la période de conservation à température ambiante de 3 mois :

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Vienne  
Autriche

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1247/009

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ADYNOVI 1000

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE (DISPOSITIF BAXJECT II HI-FLOW)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

ADYNOVI 1 000 UI/2 ml poudre pour solution injectable

rurioctocog alfa pégol  
IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
À usage unique.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

1 000 UI

**6. AUTRES**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON DE SOLVANT (DISPOSITIF BAXJECT II HI-FLOW)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Solvant pour ADYNOVI  
Eau pour préparations injectables  
IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

2 ml

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****EMBALLAGE EXTÉRIEUR (SYSTÈME BAXJECT III)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADYNOVI 250 UI/2 ml poudre et solvant pour solution injectable

rurioctocog alfa pégol (facteur VIII de coagulation humain recombinant pégylé)

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

1 flacon : 250 UI de rurioctocog alfa pégol, 125 UI/ml après reconstitution.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : mannitol, tréhalose dihydraté, histidine, glutathion, chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, tris(hydroxyméthyl)aminométhane, polysorbate 80

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon de poudre et 1 flacon contenant 2 ml de solvant, préassemblés dans le système BAXJECT III.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intraveineuse après reconstitution.

À usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Utiliser dans les 3 heures suivant la reconstitution.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.  
Ne pas congeler.

Fin de la période de conservation à température ambiante de 3 mois :

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Vienne  
Autriche

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1247/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ADYNOVI 250

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**ÉTIQUETTE DE LA PLAQUETTE THERMOSOUDEE (SYSTEME BAXJECT III)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADYNOVI 250 UI/2 ml poudre et solvant pour solution injectable

rurioctocog alfa pégol

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Baxalta Innovations GmbH

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Voie intraveineuse après reconstitution.

Utiliser dans les 3 heures suivant la reconstitution.

Ne pas utiliser si l'emballage est ouvert ou endommagé.

Flacon de poudre et flacon de solvant, préassemblés dans le système BAXJECT III.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS**

**ÉTIQUETTE DU SYSTÈME ASSEMBLÉ (SYSTÈME BAXJECT III)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADYNOVI 250

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Baxalta Innovations GmbH

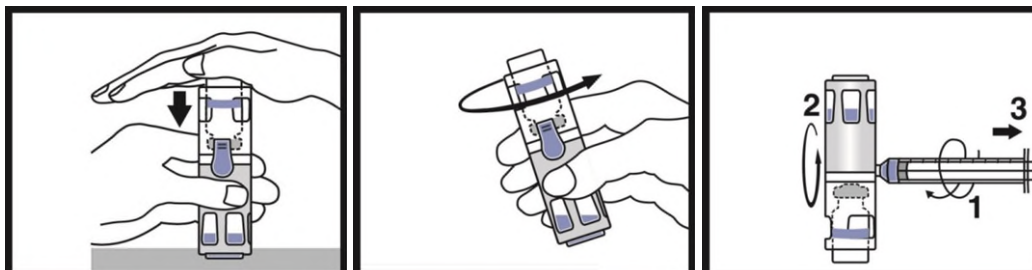
**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE (SYSTÈME BAXJECT III)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

ADYNOVI 250

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

**6. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****EMBALLAGE EXTÉRIEUR (SYSTÈME BAXJECT III)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADYNOVI 500 UI/2 ml poudre et solvant pour solution injectable

rurioctocog alfa pégol (facteur VIII de coagulation humain recombinant pégylé)

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

1 flacon : 500 UI de rurioctocog alfa pégol, 250 UI/ml après reconstitution.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : mannitol, tréhalose dihydraté, histidine, glutathion, chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, tris(hydroxyméthyl)aminométhane, polysorbate 80

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon de poudre et 1 flacon contenant 2 ml de solvant, préassemblés dans le système BAXJECT III.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intraveineuse après reconstitution.

À usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Utiliser dans les 3 heures suivant la reconstitution.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.  
Ne pas congeler.

Fin de la période de conservation à température ambiante de 3 mois :

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Vienne  
Autriche

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1247/006

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ADYNOVI 500

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**ÉTIQUETTE DE LA PLAQUETTE THERMOSOUDEE (SYSTÈME BAXJECT III)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADYNOVI 500 UI/2 ml poudre et solvant pour solution injectable

rurioctocog alfa pégol

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Baxalta Innovations GmbH

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Voie intraveineuse après reconstitution.

Utiliser dans les 3 heures suivant la reconstitution.

Ne pas utiliser si l'emballage est ouvert ou endommagé.

Flacon de poudre et flacon de solvant, préassemblés dans le système BAXJECT III.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS**

**ÉTIQUETTE DU SYSTÈME ASSEMBLÉ (SYSTÈME BAXJECT III)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADYNOVI 500

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Baxalta Innovations GmbH

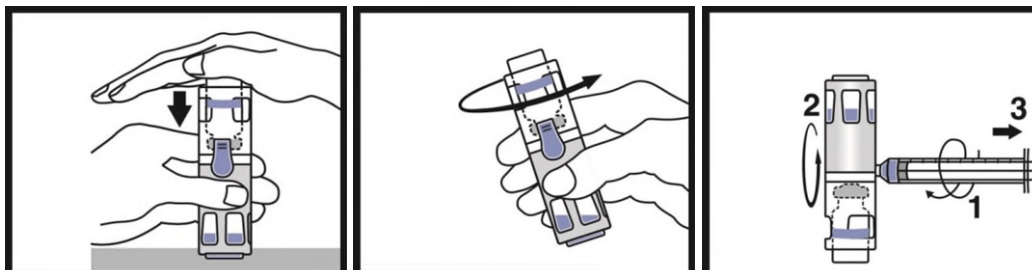
**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE (SYSTÈME BAXJECT III)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

ADYNOVI 500

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

**6. AUTRES**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****EMBALLAGE EXTÉRIEUR (SYSTÈME BAXJECT III)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADYNOVI 1 000 UI/2 ml poudre et solvant pour solution injectable

rurioctocog alfa pégol (facteur VIII de coagulation humain recombinant pégylé)

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

1 flacon : 1 000 UI de rurioctocog alfa pégol, 500 UI/ml après reconstitution.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : mannitol, tréhalose dihydraté, histidine, glutathion, chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, tris(hydroxyméthyl)aminométhane, polysorbate 80

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon de poudre et 1 flacon contenant 2 ml de solvant, préassemblés dans le système BAXJECT III.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intraveineuse après reconstitution.

À usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Utiliser dans les 3 heures suivant la reconstitution.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.  
Ne pas congeler.

Fin de la période de conservation à température ambiante de 3 mois :

À conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Vienne  
Autriche

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/17/1247/010

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

ADYNOVI 1000

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**ÉTIQUETTE DE LA PLAQUETTE THERMOSOUDEE (SYSTEME BAXJECT III)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADYNOVI 1 000 UI/2 ml poudre et solvant pour solution injectable

rurioctocog alfa pégol

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Baxalta Innovations GmbH

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

Voie intraveineuse après reconstitution.

Utiliser dans les 3 heures suivant la reconstitution.

Ne pas utiliser si l'emballage est ouvert ou endommagé.

Flacon de poudre et flacon de solvant, préassemblés dans le système BAXJECT III.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS**

**ÉTIQUETTE DU SYSTÈME ASSEMBLÉ (SYSTÈME BAXJECT III)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

ADYNOVI 1 000

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Baxalta Innovations GmbH

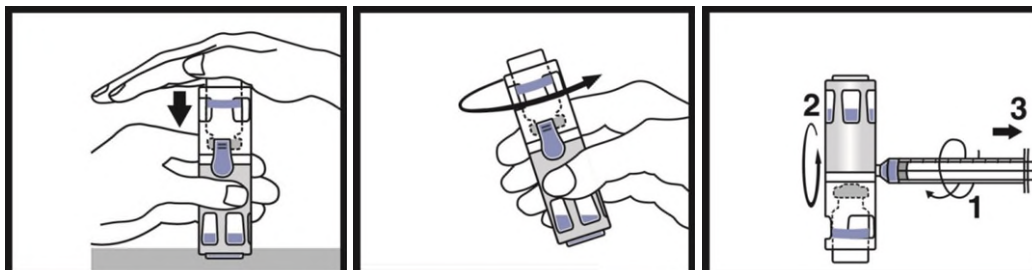
**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON DE POUDRE (SYSTÈME BAXJECT III)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

ADYNOVI 1 000

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

**6. AUTRES**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON DE SOLVANT (SYSTÈME BAXJECT III)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Solvant pour ADYNOVI  
Eau pour préparations injectables  
IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

**6. AUTRES**

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

**ADYNOVI 250 UI/5 ml poudre et solvant pour solution injectable**  
**ADYNOVI 500 UI/5 ml poudre et solvant pour solution injectable**  
**ADYNOVI 1 000 UI/5 ml poudre et solvant pour solution injectable**  
**ADYNOVI 2 000 UI/5 ml poudre et solvant pour solution injectable**  
**ADYNOVI 3 000 UI/5 ml poudre et solvant pour solution injectable**

rurioctocog alfa pégol (facteur VIII de coagulation humain recombinant pégylé)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'ADYNOVI et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ADYNOVI
3. Comment utiliser ADYNOVI
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ADYNOVI
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce qu'ADYNOVI et dans quels cas est-il utilisé

La substance active d'ADYNOVI est le rurioctocog alfa pégol (facteur VIII de coagulation humain pégylé). Le facteur VIII de coagulation humain a été modifié pour prolonger sa durée d'action. Le facteur VIII est indispensable au sang pour former des caillots et arrêter les saignements. Chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII), le facteur VIII est absent ou ne remplit pas sa fonction.

ADYNOVI est utilisé dans le traitement et la prévention des saignements chez les patients à partir de 12 ans atteints d'hémophilie A (un trouble de saignement héréditaire causé par un déficit en facteur VIII).

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ADYNOVI

##### N'utilisez jamais ADYNOVI

- si vous êtes allergique au rurioctocog alfa pégol, à l'octocog alfa ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous êtes allergique aux protéines de souris ou de hamster.

En cas de doute, interrogez votre médecin.



## **Avertissements et précautions**

Il est important de conserver une trace du numéro de lot de votre ADYNOVI. Ainsi, chaque fois que vous recevez un nouvel emballage d'ADYNOVI, notez la date et le numéro de lot (qui se trouve sur l'emballage après {abréviation utilisée pour le numéro de lot}) et conservez ces informations en lieu sûr.

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser ADYNOVI.

Il existe un faible risque de réaction anaphylactique (réaction allergique soudaine et sévère) à ADYNOVI. Vous devez savoir reconnaître les premiers signes de réaction allergique : rash, éruption urticarienne, urticaire (papules ortiées), démangeaison généralisée, gonflement des lèvres et de la langue, difficultés respiratoires, respiration sifflante, oppression thoracique, sensation générale d'être malade et sensation vertigineuse. Ils peuvent constituer les premiers symptômes d'un choc anaphylactique. Les autres symptômes sont les suivants : violentes sensations vertigineuses, perte de conscience et difficultés respiratoires sévères.

En cas d'apparition d'un ou plusieurs de ces symptômes, arrêtez immédiatement l'injection et contactez votre médecin. Les symptômes sévères nécessitent un traitement en urgence, notamment en cas de difficultés respiratoires et d'évanouissement (ou quasi-évanouissement).

Si vous souffrez d'une maladie du cœur, informez-en votre médecin, car vous présentez un risque accru de complications de la coagulation.

### *Patients développant des inhibiteurs du facteur VIII*

L'apparition d'inhibiteurs du facteur VIII est une complication connue pouvant survenir pendant le traitement avec un produit de facteur VIII, peu importe lequel. Ces inhibiteurs, notamment à une forte concentration, empêchent le traitement d'être efficace ; vous ou votre enfant serez donc surveillé étroitement afin de déceler l'apparition de ces inhibiteurs. Si un saignement n'est pas correctement contrôlé avec ADYNOVI, informez-en immédiatement votre médecin.

### *Complications liées au cathéter*

Si l'on doit vous poser un dispositif d'accès veineux central (DAVC), le risque de complications liées au DAVC, telles que des infections locales, la présence de bactéries dans le sang et une thrombose au site du cathéter, doit être pris en compte.

## **Enfants et adolescents**

ADYNOVI peut être utilisé uniquement chez les adolescents et les adultes (âgés de 12 ans et plus). La liste des avertissements et des précautions s'applique également aux adolescents.

## **Autres médicaments et ADYNOVI**

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

## **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. L'hémophilie A survient rarement chez la femme. Par conséquent, aucune expérience de l'utilisation d'ADYNOVI pendant la grossesse et l'allaitement n'est disponible.

## **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

ADYNOVI n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

### **ADYNOVI contient du sodium.**

ADYNOVI contient jusqu'à 12,42 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon. Cela équivaut à 0,62 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte. Selon votre poids et la dose d'ADYNOVI devant vous être administrée, vous pourrez recevoir plusieurs flacons. Tenez compte de cette information si vous suivez un régime à faible teneur en sel.

### **3. Comment utiliser ADYNOVI**

Le traitement par ADYNOVI sera instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de patients atteints d'hémophilie A.

Votre médecin calculera la dose d'ADYNOVI en fonction de votre état clinique et de votre poids, et selon qu'il s'agit de prévenir ou de traiter des saignements. La fréquence des administrations dépendra de l'efficacité d'ADYNOVI chez vous. Le traitement substitutif par ADYNOVI est généralement un traitement à vie.

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

#### Prévention des saignements

La dose habituelle d'ADYNOVI est comprise entre 40 et 50 UI par kg de poids corporel, administrée 2 fois par semaine.

#### Traitement des saignements

La dose d'ADYNOVI est calculée en fonction du poids corporel et du taux de facteur VIII à atteindre. Le taux cible de facteur VIII dépend de la sévérité et du site du saignement.

Si vous pensez que l'effet d'ADYNOVI est insuffisant, parlez-en à votre médecin.

Votre médecin pratiquera les tests de laboratoire nécessaires pour s'assurer que vous présentez un taux de facteur VIII approprié. Ceci est particulièrement important si vous devez subir une chirurgie majeure.

### **Utilisation chez les enfants et les adolescents**

ADYNOVI peut être utilisé uniquement chez les adolescents et les adultes (âgés de 12 ans et plus). La dose chez les adolescents est également calculée en fonction du poids corporel et elle est la même que pour les adultes.

### **Comment ADYNOVI est-il administré ?**

ADYNOVI est généralement injecté dans une veine (voie intraveineuse) par un médecin ou un(e) infirmier/ière. ADYNOVI peut également être administré par une autre personne ou par vous-même, mais uniquement si cette personne ou vous avez reçu une formation adéquate. Vous trouverez des instructions détaillées sur l'auto-administration à la fin de cette notice.

### **Si vous avez utilisé plus d'ADYNOVI que vous n'auriez dû**

Veillez à toujours utiliser ADYNOVI en suivant exactement les indications de votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin. Si vous avez injecté plus d'ADYNOVI que la dose recommandée, informez-en votre médecin dès que possible.

### **Si vous oubliez d'utiliser ADYNOVI**

N'injectez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Effectuez l'injection suivante comme prévu et poursuivez le traitement conformément aux instructions de votre médecin.

### **Si vous arrêtez d'utiliser ADYNOVI**

N'arrêtez pas le traitement par ADYNOVI sans avoir consulté votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

En cas de **réaction allergique sévère et soudaine** (réaction anaphylactique), l'injection **doit être arrêtée immédiatement. Contactez votre médecin sans attendre** si vous présentez un ou plusieurs des signes précoces de réaction allergique suivants :

- rash, éruption urticarienne, urticaire, démangeaison généralisée,
- gonflement des lèvres et de la langue,
- difficultés respiratoires, respiration sifflante, oppression thoracique,
- sensation générale d'être malade,
- sensation vertigineuse et perte de conscience.

Les symptômes sévères nécessitent un traitement en urgence, notamment en cas de difficultés respiratoires et d'évanouissement (ou quasi-évanouissement).

Chez les patients ayant déjà reçu un traitement par un produit de facteur VIII pendant plus de 150 jours, le risque d'apparition d'inhibiteurs (voir rubrique 2) est peu fréquent (peut toucher moins d'1 patient sur 100). En cas d'apparition d'inhibiteurs, le traitement cessera d'être efficace et vous pourriez avoir un saignement persistant. Dans ce cas, consultez immédiatement votre médecin.

### **Effets indésirables très fréquents** (pouvant toucher plus d'1 personne sur 10)

Maux de tête (céphalées)

### **Effets indésirables fréquents** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

Nausées

Diarrhée

Rash

Sensations vertigineuses

Éruption urticarienne

### **Effets indésirables peu fréquents** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

Bouffée congestive, réaction allergique (hypersensibilité)

Inhibiteurs du facteur VIII (chez les patients ayant déjà reçu un traitement par un produit de facteur VIII pendant plus de 150 jours)

Augmentation de certains types de globules blancs

Réaction à la perfusion

Rougeur de l'œil

Réaction indésirable de la peau au médicament

**Effets indésirables à fréquence indéterminée** (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Réactions pouvant mettre en jeu le pronostic vital (anaphylaxie)

### **Effets indésirables supplémentaires chez les enfants**

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez l'enfant devraient être les mêmes que chez l'adulte.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver ADYNOVI**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pendant la durée de conservation, le flacon de poudre peut être conservé à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C) pendant une période unique de 3 mois maximum. Dans ce cas, le médicament est périmé à l'issue de cette période de 3 mois ou à la date de péremption imprimée sur le flacon du produit (la première échéance étant retenue). Notez la date de fin des 3 mois de conservation à température ambiante sur l'emballage extérieur. Après une période de conservation à température ambiante, le produit ne doit pas être remis au réfrigérateur. Ne pas réfrigérer la solution après préparation.

Une fois la poudre complètement dissoute, utiliser le produit dans les 3 heures qui suivent.

Le produit est réservé à un usage unique. Toute solution non utilisée doit être éliminée de manière appropriée.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient ADYNOVI**

- La substance active est le ruriotocog alfa pégol (facteur VIII de coagulation humain pégylé produit par la technique de l'ADN recombinant). Chaque flacon de poudre contient nominalement 250, 500, 1 000, 2 000 ou 3 000 UI de ruriotocog alfa pégol.
- Le flacon de solvant contient 5 ml d'eau pour préparations injectables.

- Les autres composants sont : mannitol, tréhalose dihydraté, histidine, glutathion, chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, tris(hydroxyméthyl)aminométhane et polysorbate 80. Voir rubrique 2 « ADYNOVI contient du sodium ».

### **Comment se présente ADYNOVI et contenu de l’emballage extérieur**

ADYNOVI est fourni sous forme de poudre et solvant pour solution injectable (poudre pour solution injectable). La poudre est une poudre friable blanche à blanc cassé. Le solvant est une solution limpide et incolore. Après la reconstitution, la solution est limpide, incolore et exempte de particules.

Chaque boîte comprend un flacon de poudre, un flacon de solvant et un dispositif de reconstitution (BAXJECT II Hi-Flow).

### **Titulaire de l’Autorisation de mise sur le marché**

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestrasse 67  
A-1221 Vienne

### **Fabricant**

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l’autorisation de mise sur le marché :

#### **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

#### **Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 800 800 30

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**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

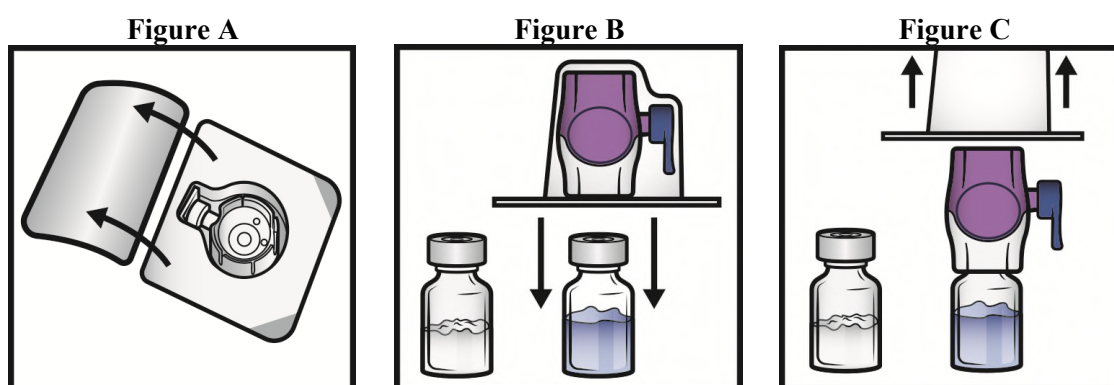
## Instructions pour la préparation et l'administration

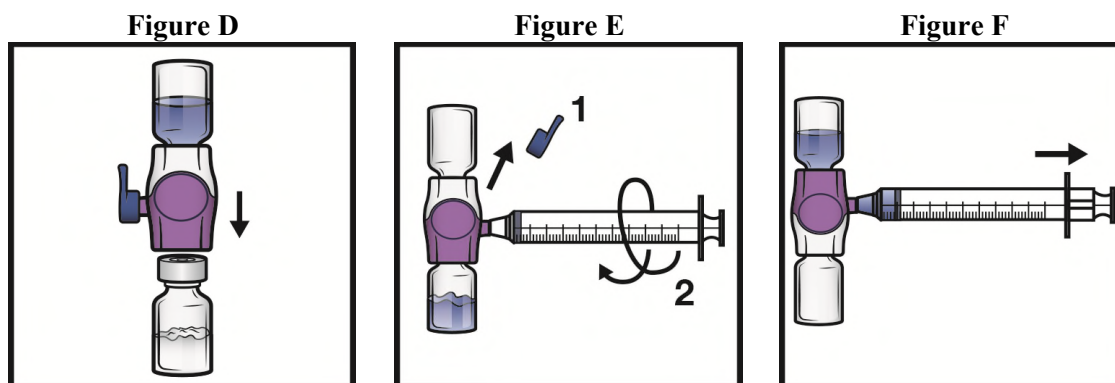
Pour la préparation de la solution, utiliser uniquement le solvant et le dispositif de reconstitution fournis dans chaque boîte d'ADYNOVI. La poudre ne doit pas être mélangée avec d'autres médicaments ou solvants, ni utilisée avec d'autres dispositifs de reconstitution.

Il est fortement recommandé d'enregistrer le nom et le numéro de lot du médicament à chaque administration d'ADYNOVI. Des étiquettes détachables sont présentes sur le flacon de poudre.

### Instructions pour la reconstitution

- Ne pas utiliser le produit après la date de péremption mentionnée sur les étiquettes et l'emballage.
  - Ne pas utiliser si le dispositif BAXJECT II Hi-Flow, son système de protection stérile ou son emballage est endommagé ou montre des signes de détérioration.
1. Utiliser une technique antiseptique (nettoyage et désinfection) et une surface de travail plane pendant la procédure de reconstitution.
  2. Laisser les flacons de poudre et de solvant revenir à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C) avant utilisation.
  3. Retirer les capuchons en plastique des flacons de poudre et de solvant.
  4. Nettoyer les bouchons en caoutchouc avec une lingette imbibée d'alcool et laisser sécher avant utilisation.
  5. Ouvrir l'emballage du dispositif BAXJECT II Hi-Flow en retirant l'opercule, sans toucher l'intérieur (Figure A). Ne pas sortir le dispositif de son emballage.
  6. Retourner l'emballage. Appuyer dessus de façon à enfoncer complètement le perforateur en plastique transparent à travers le bouchon du flacon de solvant (Figure B).
  7. Retirer l'emballage du dispositif BAXJECT II Hi-Flow en le tenant par les bords (Figure C). Laisser le capuchon bleu du dispositif BAXJECT II Hi-Flow en place. Ne pas toucher le perforateur en plastique violet exposé.
  8. Retourner le système de façon à placer le flacon de solvant sur le dessus. En un geste rapide, enfoncer le perforateur en plastique violet complètement dans le bouchon du flacon de poudre (Figure D). Le vide aspirera le solvant dans le flacon de poudre.
  9. Agiter doucement jusqu'à dissolution complète de la poudre. Ne pas réfrigérer la solution après reconstitution.





## Instructions pour l'injection

### Remarque importante :

- Inspecter la solution reconstituée pour vérifier l'absence de particules et d'altération de la couleur avant l'administration (la solution doit être limpide, incolore et exempte de particules). Ne pas utiliser ADYNOVI si la solution n'est pas limpide ou que la poudre n'est pas complètement dissoute.
1. Retirer le capuchon bleu du dispositif BAXJECT II Hi-Flow (Figure E). **Ne pas aspirer d'air dans la seringue.** Connecter la seringue au dispositif BAXJECT II Hi-Flow. L'utilisation d'une seringue Luer-Lock est recommandée.
  2. Retourner le système (le flacon de poudre doit désormais être placé sur le dessus). Aspirer la solution reconstituée dans la seringue en tirant lentement sur le piston (Figure F).
  3. Déconnecter la seringue. Fixer une aiguille adaptée et injecter la solution par voie intraveineuse. Si plusieurs flacons d'ADYNOVI doivent être administrés à un même patient, la même seringue peut être utilisée pour aspirer le contenu de ces différents flacons.  
Un dispositif BAXJECT II Hi-Flow différent doit être utilisé pour reconstituer chaque flacon d'ADYNOVI avec le solvant.
  4. Administrer le produit sur une durée ne dépassant pas 5 minutes (vitesse de perfusion maximale de 10 ml/min).
  5. Toute solution non utilisée doit être éliminée de manière appropriée.

-----  
Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

### Traitement à la demande

Pour les événements hémorragiques suivants, l'activité du facteur VIII ne doit pas descendre en dessous du taux d'activité plasmatique donné (en % de l'activité normale ou en UI/dl) pour la période correspondante. Le tableau ci-dessous peut être utilisé pour déterminer la posologie en cas d'épisode de saignement et de chirurgie.



**Tableau 1 : guide pour la détermination de la posologie en cas d'épisode de saignement ou de chirurgie**

<b>Importance de l'hémorragie/type d'intervention chirurgicale</b>	<b>Taux de facteur VIII requis (% ou UI/dl)</b>	<b>Fréquence des administrations (heures)/durée du traitement (jours)</b>
<b>Hémorragie</b> Début d'hémarthrose, de saignement d'un muscle ou de saignement buccal.	20 – 40	Répéter les injections toutes les 12 à 24 heures pendant au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode de saignement, indiquée par la disparition de la douleur ou l'obtention d'une cicatrisation.
Hémarthrose plus étendue, saignement d'un muscle ou hématome.	30 – 60	Répéter les injections toutes les 12 à 24 heures pendant 3 – 4 jours ou plus jusqu'à disparition de la douleur et de l'invalidité aiguë.
Hémorragies mettant en jeu le pronostic vital.	60 – 100	Répéter les injections toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition du risque vital.
<b>Chirurgie</b> <i>Mineure</i> y compris extraction dentaire	30 – 60	Toutes les 24 heures pendant au moins 1 jour, jusqu'à cicatrisation.
<i>Majeure</i>	80 – 100  (pré- et postopératoire)	Répéter les injections toutes les 8 à 24 heures jusqu'à une cicatrisation satisfaisante, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires pour maintenir l'activité du facteur VIII entre 30 % et 60 % (UI/dl).

#### Prophylaxie

La dose recommandée pour une prophylaxie à long terme est de 40 à 50 UI d'ADYNOVI par kg de poids corporel deux fois par semaine, à 3 ou 4 jours d'intervalle. Des ajustements posologiques et des intervalles d'administration différents peuvent être envisagés en fonction des taux de FVIII obtenus et du syndrome hémorragique de chaque patient.

#### Population pédiatrique

La posologie du traitement à la demande est la même chez les patients pédiatriques (de 12 à 18 ans) et chez les patients adultes. La posologie du traitement prophylactique est la même chez les patients âgés de 12 à moins de 18 ans et chez les patients adultes. La sécurité à long terme d'ADYNOVI chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'a pas encore été établie. Des ajustements posologiques et des intervalles d'administration différents peuvent être envisagés en fonction des taux de FVIII obtenus et du syndrome hémorragique de chaque patient.

## Notice : Information de l'utilisateur

**ADYNOVI 250 UI/5 ml poudre et solvant pour solution injectable**  
**ADYNOVI 500 UI/5 ml poudre et solvant pour solution injectable**  
**ADYNOVI 1 000 UI/5 ml poudre et solvant pour solution injectable**  
**ADYNOVI 2 000 UI/5 ml poudre et solvant pour solution injectable**  
**ADYNOVI 3 000 UI/5 ml poudre et solvant pour solution injectable**

rurioctocog alfa pégol (facteur VIII de coagulation humain recombinant pégylé)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'ADYNOVI et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ADYNOVI
3. Comment utiliser ADYNOVI
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ADYNOVI
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce qu'ADYNOVI et dans quels cas est-il utilisé

La substance active d'ADYNOVI est le rurioctocog alfa pégol (facteur VIII de coagulation humain pégylé). Le facteur VIII de coagulation humain a été modifié pour prolonger sa durée d'action. Le facteur VIII est indispensable au sang pour former des caillots et arrêter les saignements. Chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII), le facteur VIII est absent ou ne remplit pas sa fonction.

ADYNOVI est utilisé dans le traitement et la prévention des saignements chez les patients à partir de 12 ans atteints d'hémophilie A (un trouble de saignement héréditaire causé par un déficit en facteur VIII).

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ADYNOVI

##### N'utilisez jamais ADYNOVI

- si vous êtes allergique au rurioctocog alfa pégol, à l'octocog alfa ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous êtes allergique aux protéines de souris ou de hamster.

En cas de doute, interrogez votre médecin.

## **Avertissements et précautions**

Il est important de conserver une trace du numéro de lot de votre ADYNOVI. Ainsi, chaque fois que vous recevez un nouvel emballage d'ADYNOVI, notez la date et le numéro de lot (qui se trouve sur l'emballage après {abréviation utilisée pour le numéro de lot}) et conservez ces informations en lieu sûr.

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser ADYNOVI.

Il existe un faible risque de réaction anaphylactique (réaction allergique soudaine et sévère) à ADYNOVI. Vous devez savoir reconnaître les premiers signes de réaction allergique : rash, éruption urticarienne, urticaire (papules ortiées), démangeaison généralisée, gonflement des lèvres et de la langue, difficultés respiratoires, respiration sifflante, oppression thoracique, sensation générale d'être malade et sensation vertigineuse. Ils peuvent constituer les premiers symptômes d'un choc anaphylactique. Les autres symptômes sont les suivants : violentes sensations vertigineuses, perte de conscience et difficultés respiratoires sévères.

En cas d'apparition d'un ou plusieurs de ces symptômes, arrêtez immédiatement l'injection et contactez votre médecin. Les symptômes sévères nécessitent un traitement en urgence, notamment en cas de difficultés respiratoires et d'évanouissement (ou quasi-évanouissement).

Si vous souffrez d'une maladie du cœur, informez-en votre médecin, car vous présentez un risque accru de complications de la coagulation.

### *Patients développant des inhibiteurs du facteur VIII*

L'apparition d'inhibiteurs du facteur VIII est une complication connue pouvant survenir pendant le traitement avec un produit de facteur VIII, peu importe lequel. Ces inhibiteurs, notamment à une forte concentration, empêchent le traitement d'être efficace ; vous ou votre enfant serez donc surveillé étroitement afin de déceler l'apparition de ces inhibiteurs. Si un saignement n'est pas correctement contrôlé avec ADYNOVI, informez-en immédiatement votre médecin.

### *Complications liées au cathéter*

Si l'on doit vous poser un dispositif d'accès veineux central (DAVC), le risque de complications liées au DAVC, telles que des infections locales, la présence de bactéries dans le sang et une thrombose au site du cathéter, doit être pris en compte.

## **Enfants et adolescents**

ADYNOVI peut être utilisé uniquement chez les adolescents et les adultes (âgés de 12 ans et plus). La liste des avertissements et des précautions s'applique également aux adolescents.

## **Autres médicaments et ADYNOVI**

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

## **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. L'hémophilie A survient rarement chez la femme. Par conséquent, aucune expérience de l'utilisation d'ADYNOVI pendant la grossesse et l'allaitement n'est disponible.

## **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

ADYNOVI n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

### **ADYNOVI contient du sodium.**

ADYNOVI contient jusqu'à 12,42 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon. Cela équivaut à 0,62 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte. Selon votre poids et la dose d'ADYNOVI devant vous être administrée, vous pourrez recevoir plusieurs flacons. Tenez compte de cette information si vous suivez un régime à faible teneur en sel.

### **3. Comment utiliser ADYNOVI**

Le traitement par ADYNOVI sera instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de patients atteints d'hémophilie A.

Votre médecin calculera la dose d'ADYNOVI en fonction de votre état clinique et de votre poids, et selon qu'il s'agit de prévenir ou de traiter des saignements. La fréquence des administrations dépendra de l'efficacité d'ADYNOVI chez vous. Le traitement substitutif par ADYNOVI est généralement un traitement à vie.

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

#### Prévention des saignements

La dose habituelle d'ADYNOVI est comprise entre 40 et 50 UI par kg de poids corporel, administrée 2 fois par semaine.

#### Traitement des saignements

La dose d'ADYNOVI est calculée en fonction du poids corporel et du taux de facteur VIII à atteindre. Le taux cible de facteur VIII dépend de la sévérité et du site du saignement.

Si vous pensez que l'effet d'ADYNOVI est insuffisant, parlez-en à votre médecin.

Votre médecin pratiquera les tests de laboratoire nécessaires pour s'assurer que vous présentez un taux de facteur VIII approprié. Ceci est particulièrement important si vous devez subir une chirurgie majeure.

### **Utilisation chez les enfants et les adolescents**

ADYNOVI peut être utilisé uniquement chez les adolescents et les adultes (âgés de 12 ans et plus). La dose chez les adolescents est également calculée en fonction du poids corporel et elle est la même que pour les adultes.

### **Comment ADYNOVI est-il administré ?**

ADYNOVI est généralement injecté dans une veine (voie intraveineuse) par un médecin ou un(e) infirmier/ière. ADYNOVI peut également être administré par une autre personne ou par vous-même, mais uniquement si cette personne ou vous avez reçu une formation adéquate. Vous trouverez des instructions détaillées sur l'auto-administration à la fin de cette notice.

### **Si vous avez utilisé plus d'ADYNOVI que vous n'auriez dû**

Veillez à toujours utiliser ADYNOVI en suivant exactement les indications de votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin. Si vous avez injecté plus d'ADYNOVI que la dose recommandée, informez-en votre médecin dès que possible.

### **Si vous oubliez d'utiliser ADYNOVI**

N'injectez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Effectuez l'injection suivante comme prévu et poursuivez le traitement conformément aux instructions de votre médecin.

### **Si vous arrêtez d'utiliser ADYNOVI**

N'arrêtez pas le traitement par ADYNOVI sans avoir consulté votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

En cas de **réaction allergique sévère et soudaine** (réaction anaphylactique), l'injection **doit être arrêtée immédiatement. Contactez votre médecin sans attendre** si vous présentez un ou plusieurs des signes précoces de réaction allergique suivants :

- rash, éruption urticarienne, urticaire, démangeaison généralisée,
- gonflement des lèvres et de la langue,
- difficultés respiratoires, respiration sifflante, oppression thoracique,
- sensation générale d'être malade,
- sensation vertigineuse et perte de conscience.

Les symptômes sévères nécessitent un traitement en urgence, notamment en cas de difficultés respiratoires et d'évanouissement (ou quasi-évanouissement).

Chez les patients ayant déjà reçu un traitement par un produit de facteur VIII pendant plus de 150 jours, le risque d'apparition d'inhibiteurs (voir rubrique 2) est peu fréquent (peut toucher moins d'1 patient sur 100). En cas d'apparition d'inhibiteurs, le traitement cessera d'être efficace et vous pourriez avoir un saignement persistant. Dans ce cas, consultez immédiatement votre médecin.

### **Effets indésirables très fréquents** (pouvant toucher plus d'1 personne sur 10)

Maux de tête (céphalées)

### **Effets indésirables fréquents** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

Nausées

Diarrhée

Rash

Sensations vertigineuses

Éruption urticarienne

### **Effets indésirables peu fréquents** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

Bouffée congestive, réaction allergique (hypersensibilité)

Inhibiteurs du facteur VIII (chez les patients ayant déjà reçu un traitement par un produit de facteur VIII pendant plus de 150 jours)

Augmentation de certains types de globules blancs

Réaction à la perfusion

Rougeur de l'œil

Réaction indésirable de la peau au médicament

**Effets indésirables à fréquence indéterminée** (la fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)

Réactions pouvant mettre en jeu le pronostic vital (anaphylaxie)

### **Effets indésirables supplémentaires chez les enfants**

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez l'enfant devraient être les mêmes que chez l'adulte.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver ADYNOVI**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver la plaquette dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pendant la durée de conservation, le flacon de poudre peut être conservé à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C) pendant une période unique de 3 mois maximum. Dans ce cas, le médicament est périmé à l'issue de cette période de 3 mois ou à la date de péremption imprimée sur le flacon du produit (la première échéance étant retenue). Notez la date de fin des 3 mois de conservation à température ambiante sur l'emballage extérieur. Après une période de conservation à température ambiante, le produit ne doit pas être remis au réfrigérateur. Ne pas réfrigérer la solution après préparation.

Une fois la poudre complètement dissoute, utiliser le produit dans les 3 heures qui suivent.

Le produit est réservé à un usage unique. Toute solution non utilisée doit être éliminée de manière appropriée.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient ADYNOVI**

- La substance active est le ruriotocog alfa pégol (facteur VIII de coagulation humain pégylé produit par la technique de l'ADN recombinant). Chaque flacon de poudre contient nominalement 250, 500, 1 000, 2 000 ou 3 000 UI de ruriotocog alfa pégol.
- Le flacon de solvant contient 5 ml d'eau pour préparations injectables.

- Les autres composants sont : mannitol, tréhalose dihydraté, histidine, glutathion, chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, tris(hydroxyméthyl)aminométhane et polysorbate 80. Voir rubrique 2 « ADYNOVI contient du sodium ».

### **Comment se présente ADYNOVI et contenu de l’emballage extérieur**

ADYNOVI est fourni sous forme de poudre et solvant pour solution injectable (poudre pour solution injectable). La poudre est une poudre friable blanche à blanc cassé. Le solvant est une solution limpide et incolore. Après la reconstitution, la solution est limpide, incolore et exempte de particules.

### **Titulaire de l’Autorisation de mise sur le marché**

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestrasse 67  
A-1221 Vienne

### **Fabricant**

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l’autorisation de mise sur le marché :

#### **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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor 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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

---



## Instructions pour la préparation et l'administration

ADYNOVI ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou solvants.

Il est fortement recommandé d'enregistrer le nom et le numéro de lot du médicament à chaque administration d'ADYNOVI. Des étiquettes détachables sont présentes sur la plaquette.

## Instructions pour la reconstitution

- Ne pas utiliser le produit après la date de péremption mentionnée sur les étiquettes et l'emballage.
  - Ne pas utiliser si l'opercule de la plaquette n'est pas complètement thermosoudé.
  - Ne pas réfrigérer la solution après préparation.
1. Si le produit est encore conservé au réfrigérateur, retirer du réfrigérateur la plaquette thermosoudée (qui contient les flacons de solvant et de poudre préassemblés avec le système de reconstitution) et laisser revenir à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C).
  2. Bien se laver les mains à l'eau chaude et au savon.
  3. Ouvrir la plaquette d'ADYNOVI en retirant l'opercule. Retirer le système BAXJECT III de la plaquette.
  4. Placer le flacon de poudre sur une surface plane avec le flacon de solvant dessus (Figure 1). Le flacon de solvant porte une bande bleue. Laisser le capuchon bleu en place ; il sera retiré ultérieurement.
  5. Tenir le flacon de poudre dans le système BAXJECT III d'une main et de l'autre main, appuyer fermement sur le flacon de solvant jusqu'à ce que le système soit entièrement enfoncé et que le solvant s'écoule dans le flacon de poudre (Figure 2). N'incliner le système qu'une fois le transfert terminé.
  6. Vérifier que le transfert de solvant est terminé. Agiter doucement jusqu'à dissolution complète (Figure 3). Vérifier que la poudre est entièrement dissoute, faute de quoi une partie de la solution reconstituée ne traversera pas le filtre du dispositif. Le produit se dissout rapidement (généralement en moins d'une minute). Après la reconstitution, la solution doit être limpide, incolore et exempte de particules.

Figure 1



Figure 2

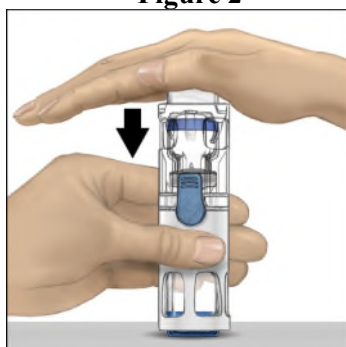


Figure 3

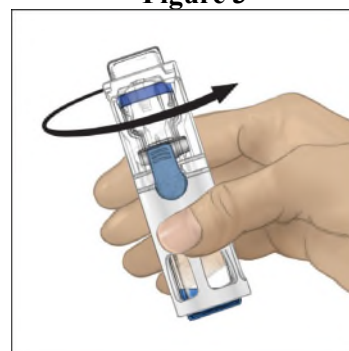


Figure 4

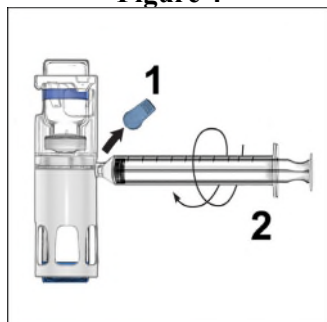
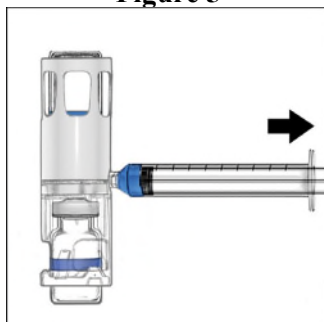


Figure 5



## Instructions pour l'injection

L'utilisation d'une technique antiseptique (nettoyage et désinfection) est nécessaire pour l'administration.

### Remarque importante :

- Inspecter la solution reconstituée pour vérifier l'absence de particules et d'altération de la couleur avant l'administration (la solution doit être limpide, incolore et exempte de particules). Ne pas utiliser si la solution n'est pas limpide ou que la poudre n'est pas complètement dissoute.
1. Retirer le capuchon bleu du dispositif BAXJECT III (Figure 4). **Ne pas aspirer d'air dans la seringue.** Connecter la seringue au dispositif BAXJECT III. L'utilisation d'une seringue Luer-Lock est recommandée.
  2. Retourner le système (le flacon de poudre doit désormais être placé sur le dessus). Aspirer la solution reconstituée dans la seringue en tirant lentement sur le piston (Figure 5).
  3. Déconnecter la seringue. Fixer une aiguille à ailettes à la seringue et injecter la solution reconstituée par voie intraveineuse. La solution doit être administrée lentement, à une vitesse adaptée au niveau de confort du patient, sans dépasser 10 ml par minute. (Voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »)
  4. Toute solution non utilisée doit être éliminée de manière appropriée.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

### Traitement à la demande

Pour les événements hémorragiques suivants, l'activité du facteur VIII ne doit pas descendre en dessous du taux d'activité plasmatique donné (en % de l'activité normale ou en UI/dl) pour la période correspondante. Le tableau ci-dessous peut être utilisé pour déterminer la posologie en cas d'épisode de saignement et de chirurgie.

**Tableau 1 : guide pour la détermination de la posologie en cas d'épisode de saignement ou de chirurgie**

Importance de l'hémorragie/type d'intervention chirurgicale	Taux de facteur VIII requis (% ou UI/dl)	Fréquence des administrations (heures)/durée du traitement (jours)
<b>Hémorragie</b> Début d'hémarthrose, de saignement d'un muscle ou de saignement buccal.	20 – 40	Répéter les injections toutes les 12 à 24 heures pendant au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode de saignement, indiquée par la disparition de la douleur ou l'obtention d'une cicatrisation.
Hémarthrose plus étendue, saignement d'un muscle ou hématome.	30 – 60	Répéter les injections toutes les 12 à 24 heures pendant 3 – 4 jours ou plus jusqu'à disparition de la douleur et de l'invalidité aiguë.
Hémorragies mettant en jeu le pronostic vital.	60 – 100	Répéter les injections toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition du risque vital.

<b>Chirurgie</b>		
<i>Mineure</i> y compris extraction dentaire	30 – 60	Toutes les 24 heures pendant au moins 1 jour, jusqu'à cicatrisation.
<i>Majeure</i>	80 – 100  (pré- et postopératoire)	Répéter les injections toutes les 8 à 24 heures jusqu'à une cicatrisation satisfaisante, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires pour maintenir l'activité du facteur VIII entre 30 % et 60 % (UI/dl).

### Prophylaxie

La dose recommandée pour une prophylaxie à long terme est de 40 à 50 UI d'ADYNOVI par kg de poids corporel deux fois par semaine, à 3 ou 4 jours d'intervalle. Des ajustements posologiques et des intervalles d'administration différents peuvent être envisagés en fonction des taux de FVIII obtenus et du syndrome hémorragique de chaque patient.

### Population pédiatrique

La posologie du traitement à la demande est la même chez les patients pédiatriques (de 12 à 18 ans) et chez les patients adultes. La posologie du traitement prophylactique est la même chez les patients âgés de 12 à moins de 18 ans et chez les patients adultes. La sécurité à long terme d'ADYNOVI chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'a pas encore été établie. Des ajustements posologiques et des intervalles d'administration différents peuvent être envisagés en fonction des taux de FVIII obtenus et du syndrome hémorragique de chaque patient.

## Notice : Information de l'utilisateur

**ADYNOVI 250 UI/2 ml poudre et solvant pour solution injectable**  
**ADYNOVI 500 UI/2 ml poudre et solvant pour solution injectable**  
**ADYNOVI 1 000 UI/2 ml poudre et solvant pour solution injectable**

rurioctocog alfa pégol (facteur VIII de coagulation humain recombinant pégylé)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'ADYNOVI et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ADYNOVI
3. Comment utiliser ADYNOVI
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ADYNOVI
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce qu'ADYNOVI et dans quels cas est-il utilisé

La substance active d'ADYNOVI est le rurioctocog alfa pégol (facteur VIII de coagulation humain pégylé). Le facteur VIII de coagulation humain a été modifié pour prolonger sa durée d'action. Le facteur VIII est indispensable au sang pour former des caillots et arrêter les saignements. Chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII), le facteur VIII est absent ou ne remplit pas sa fonction.

ADYNOVI est utilisé dans le traitement et la prévention des saignements chez les patients à partir de 12 ans atteints d'hémophilie A (un trouble de saignement héréditaire causé par un déficit en facteur VIII).

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ADYNOVI

##### N'utilisez jamais ADYNOVI :

- si vous êtes allergique au rurioctocog alfa pégol, à l'octocog alfa ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous êtes allergique aux protéines de souris ou de hamster.

En cas de doute, interrogez votre médecin.

## **Avertissements et précautions**

Il est important de conserver une trace du numéro de lot de votre ADYNOVI. Ainsi, chaque fois que vous recevez un nouvel emballage d'ADYNOVI, notez la date et le numéro de lot (qui se trouve sur l'emballage après {abréviation utilisée pour le numéro de lot}) et conservez ces informations en lieu sûr.

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser ADYNOVI.

Il existe un faible risque de réaction anaphylactique (réaction allergique soudaine et sévère) à ADYNOVI. Vous devez savoir reconnaître les premiers signes de réaction allergique : rash, éruption urticarienne, urticaire (papules ortiées), démangeaison généralisée, gonflement des lèvres et de la langue, difficultés respiratoires, respiration sifflante, oppression thoracique, sensation générale d'être malade et sensation vertigineuse. Ils peuvent constituer les premiers symptômes d'un choc anaphylactique. Les autres symptômes sont les suivants : violentes sensations vertigineuses, perte de conscience et difficultés respiratoires sévères.

En cas d'apparition d'un ou plusieurs de ces symptômes, arrêtez immédiatement l'injection et contactez votre médecin. Les symptômes sévères nécessitent un traitement en urgence, notamment en cas de difficultés respiratoires et d'évanouissement (ou quasi-évanouissement).

Si vous souffrez d'une maladie du cœur, informez-en votre médecin, car vous présentez un risque accru de complications de la coagulation.

### *Patients développant des inhibiteurs du facteur VIII*

L'apparition d'inhibiteurs du facteur VIII est une complication connue pouvant survenir pendant le traitement avec un produit de facteur VIII, peu importe lequel. Ces inhibiteurs, notamment à une forte concentration, empêchent le traitement d'être efficace ; vous ou votre enfant serez donc surveillé étroitement afin de déceler l'apparition de ces inhibiteurs. Si un saignement n'est pas correctement contrôlé avec ADYNOVI, informez-en immédiatement votre médecin.

### *Complications liées au cathéter*

Si l'on doit vous poser un dispositif d'accès veineux central (DAVC), le risque de complications liées au DAVC, telles que des infections locales, la présence de bactéries dans le sang et une thrombose au site du cathéter, doit être pris en compte.

## **Enfants et adolescents**

ADYNOVI peut être utilisé uniquement chez les adolescents et les adultes (âgés de 12 ans et plus). La liste des avertissements et des précautions s'applique également aux adolescents.

## **Autres médicaments et ADYNOVI**

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

## **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. L'hémophilie A survient rarement chez la femme. Par conséquent, aucune expérience de l'utilisation d'ADYNOVI pendant la grossesse et l'allaitement n'est disponible.

## **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

ADYNOVI n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

### **ADYNOVI contient du sodium.**

ADYNOVI contient jusqu'à 12,42 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon. Cela équivaut à 0,62 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte. Selon votre poids et la dose d'ADYNOVI devant vous être administrée, vous pourrez recevoir plusieurs flacons. Tenez compte de cette information si vous suivez un régime à faible teneur en sel.

### **3. Comment utiliser ADYNOVI**

Le traitement par ADYNOVI sera instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de patients atteints d'hémophilie A.

Votre médecin calculera la dose d'ADYNOVI en fonction de votre état clinique et de votre poids, et selon qu'il s'agit de prévenir ou de traiter des saignements. La fréquence des administrations dépendra de l'efficacité d'ADYNOVI chez vous. Le traitement substitutif par ADYNOVI est généralement un traitement à vie.

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

#### Prévention des saignements

La dose habituelle d'ADYNOVI est comprise entre 40 et 50 UI par kg de poids corporel, administrée 2 fois par semaine.

#### Traitement des saignements

La dose d'ADYNOVI est calculée en fonction du poids corporel et du taux de facteur VIII à atteindre. Le taux cible de facteur VIII dépend de la sévérité et du site du saignement.

Si vous pensez que l'effet d'ADYNOVI est insuffisant, parlez-en à votre médecin.

Votre médecin pratiquera les tests de laboratoire nécessaires pour s'assurer que vous présentez un taux de facteur VIII approprié. Ceci est particulièrement important si vous devez subir une chirurgie majeure.

### **Utilisation chez les enfants et les adolescents**

ADYNOVI peut être utilisé uniquement chez les adolescents et les adultes (âgés de 12 ans et plus). La dose chez les adolescents est également calculée en fonction du poids corporel et elle est la même que pour les adultes.

### **Comment ADYNOVI est-il administré ?**

ADYNOVI est généralement injecté dans une veine (voie intraveineuse) par un médecin ou un(e) infirmier/ière. ADYNOVI peut également être administré par une autre personne ou par vous-même, mais uniquement si cette personne ou vous avez reçu une formation adéquate. Vous trouverez des instructions détaillées sur l'auto-administration à la fin de cette notice.

### **Si vous avez utilisé plus d'ADYNOVI que vous n'auriez dû**

Veillez à toujours utiliser ADYNOVI en suivant exactement les indications de votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin. Si vous avez injecté plus d'ADYNOVI que la dose recommandée, informez-en votre médecin dès que possible.

### **Si vous oubliez d'utiliser ADYNOVI**

N'injectez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Effectuez l'injection suivante comme prévu et poursuivez le traitement conformément aux instructions de votre médecin.

### **Si vous arrêtez d'utiliser ADYNOVI**

N'arrêtez pas le traitement par ADYNOVI sans avoir consulté votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

En cas de **réaction allergique sévère et soudaine** (réaction anaphylactique), l'injection **doit être arrêtée immédiatement. Contactez votre médecin sans attendre** si vous présentez un ou plusieurs des signes précoces de réaction allergique suivants :

- rash, éruption urticarienne, urticaire, démangeaison généralisée,
- gonflement des lèvres et de la langue,
- difficultés respiratoires, respiration sifflante, oppression thoracique,
- sensation générale d'être malade,
- sensation vertigineuse et perte de conscience.

Les symptômes sévères nécessitent un traitement en urgence, notamment en cas de difficultés respiratoires et d'évanouissement (ou quasi-évanouissement).

Chez les patients ayant déjà reçu un traitement par un produit de facteur VIII pendant plus de 150 jours, le risque d'apparition d'inhibiteurs (voir rubrique 2) est peu fréquent (peut toucher moins d'1 patient sur 100). En cas d'apparition d'inhibiteurs, le traitement cessera d'être efficace et vous pourriez avoir un saignement persistant. Dans ce cas, consultez immédiatement votre médecin.

### **Effets indésirables très fréquents** (pouvant toucher plus d'1 personne sur 10)

Maux de tête (céphalées)

### **Effets indésirables fréquents** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

Nausées

Diarrhée

Rash

Sensations vertigineuses

Éruption urticarienne

### **Effets indésirables peu fréquents** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

Bouffée congestive, réaction allergique (hypersensibilité)

Inhibiteurs du facteur VIII (chez les patients ayant déjà reçu un traitement par un produit de facteur VIII pendant plus de 150 jours)

Augmentation de certains types de globules blancs

Réaction à la perfusion

Rougeur de l'œil

Réaction indésirable de la peau au médicament

**Effets indésirables à fréquence indéterminée** (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Réactions pouvant mettre en jeu le pronostic vital (anaphylaxie)

### **Effets indésirables supplémentaires chez les enfants**

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez l'enfant devraient être les mêmes que chez l'adulte.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver ADYNOVI**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pendant la durée de conservation, le flacon de poudre peut être conservé à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C) pendant une période unique de 3 mois maximum. Dans ce cas, le médicament est périmé à l'issue de cette période de 3 mois ou à la date de péremption imprimée sur le flacon du produit (la première échéance étant retenue). Notez la date de fin des 3 mois de conservation à température ambiante sur l'emballage extérieur. Après une période de conservation à température ambiante, le produit ne doit pas être remis au réfrigérateur. Ne pas réfrigérer la solution après préparation.

Une fois la poudre complètement dissoute, utiliser le produit dans les 3 heures qui suivent.

Le produit est réservé à un usage unique. Toute solution non utilisée doit être éliminée de manière appropriée.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient ADYNOVI**

- La substance active est le ruriotocog alfa pégol (facteur VIII de coagulation humain pégylé produit par la technique de l'ADN recombinant). Chaque flacon de poudre contient nominalement 250, 500 ou 1 000 UI de ruriotocog alfa pégol.
- Le flacon de solvant contient 2 ml d'eau pour préparations injectables.
- Les autres composants sont : mannitol, tréhalose dihydraté, histidine, glutathion, chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, tris(hydroxyméthyl)aminométhane et polysorbate 80. Voir rubrique 2 « ADYNOVI contient du sodium ».



## Comment se présente ADYNOVI et contenu de l'emballage extérieur

ADYNOVI est fourni sous forme de poudre et solvant pour solution injectable (poudre pour solution injectable). La poudre est une poudre friable blanche à blanc cassé. Le solvant est une solution limpide et incolore. Après la reconstitution, la solution est limpide, incolore et exempte de particules.

Chaque boîte comprend un flacon de poudre, un flacon de solvant et un dispositif de reconstitution (BAXJECT II Hi-Flow).

## Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestrasse 67  
A-1221 Vienne

## Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

### **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 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**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

---

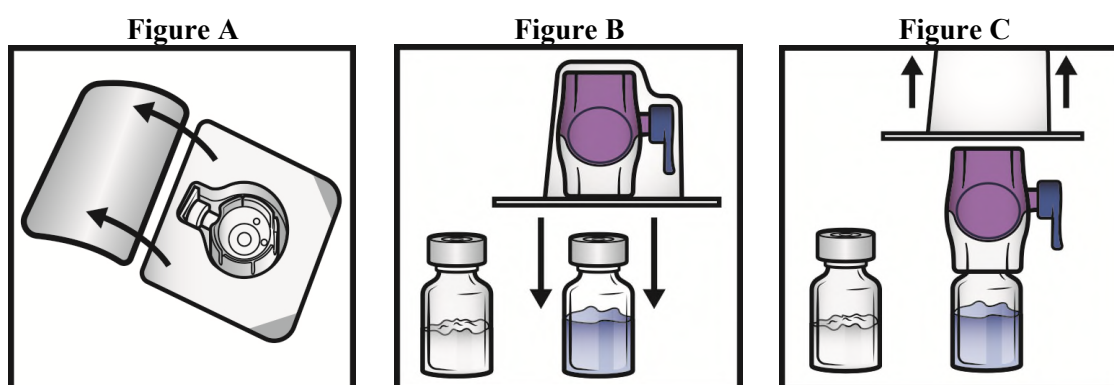
## Instructions pour la préparation et l'administration

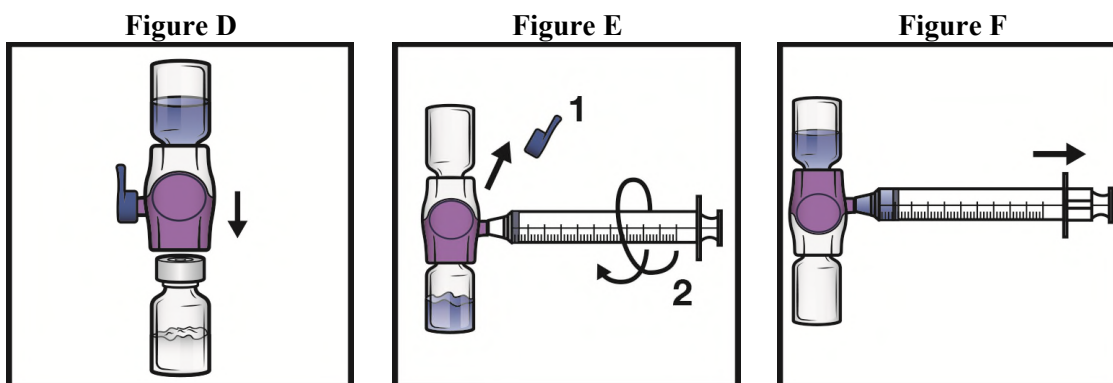
Pour la préparation de la solution, utiliser uniquement le solvant et le dispositif de reconstitution fournis dans chaque boîte d'ADYNOVI. La poudre ne doit pas être mélangée avec d'autres médicaments ou solvants, ni utilisée avec d'autres dispositifs de reconstitution.

Il est fortement recommandé d'enregistrer le nom et le numéro de lot du médicament à chaque administration d'ADYNOVI. Des étiquettes détachables sont présentes sur le flacon de poudre.

### Instructions pour la reconstitution

- Ne pas utiliser le produit après la date de péremption mentionnée sur les étiquettes et l'emballage.
  - Ne pas utiliser si le dispositif BAXJECT II Hi-Flow, son système de protection stérile ou son emballage est endommagé ou montre des signes de détérioration.
1. Utiliser une technique antiseptique (nettoyage et désinfection) et une surface de travail plane pendant la procédure de reconstitution.
  2. Laisser les flacons de poudre et de solvant revenir à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C) avant utilisation.
  3. Retirer les capuchons en plastique des flacons de poudre et de solvant.
  4. Nettoyer les bouchons en caoutchouc avec une lingette imbibée d'alcool et laisser sécher avant utilisation.
  5. Ouvrir l'emballage du dispositif BAXJECT II Hi-Flow en retirant l'opercule, sans toucher l'intérieur (Figure A). Ne pas sortir le dispositif de son emballage.
  6. Retourner l'emballage. Appuyer dessus de façon à enfoncer complètement le perforateur en plastique transparent à travers le bouchon du flacon de solvant (Figure B).
  7. Retirer l'emballage du dispositif BAXJECT II Hi-Flow en le tenant par les bords (Figure C). Laisser le capuchon bleu du dispositif BAXJECT II Hi-Flow en place. Ne pas toucher le perforateur en plastique violet exposé.
  8. Retourner le système de façon à placer le flacon de solvant sur le dessus. En un geste rapide, enfoncer le perforateur en plastique violet complètement dans le bouchon du flacon de poudre (Figure D). Le vide aspirera le solvant dans le flacon de poudre.
  9. Agiter doucement jusqu'à dissolution complète de la poudre. Ne pas réfrigérer la solution après reconstitution.





## Instructions pour l'injection

### Remarque importante :

- Inspecter la solution reconstituée pour vérifier l'absence de particules et d'altération de la couleur avant l'administration (la solution doit être limpide, incolore et exempte de particules). Ne pas utiliser ADYNOVI si la solution n'est pas limpide ou que la poudre n'est pas complètement dissoute.
1. Retirer le capuchon bleu du dispositif BAXJECT II Hi-Flow (Figure E). **Ne pas aspirer d'air dans la seringue.** Connecter la seringue au dispositif BAXJECT II Hi-Flow. L'utilisation d'une seringue Luer-Lock est recommandée.
  2. Retourner le système (le flacon de poudre doit désormais être placé sur le dessus). Aspirer la solution reconstituée dans la seringue en tirant lentement sur le piston (Figure F).
  3. Déconnecter la seringue. Fixer une aiguille adaptée et injecter la solution par voie intraveineuse. Si plusieurs flacons d'ADYNOVI doivent être administrés à un même patient, la même seringue peut être utilisée pour aspirer le contenu de ces différents flacons.  
Un dispositif BAXJECT II Hi-Flow différent doit être utilisé pour reconstituer chaque flacon d'ADYNOVI avec le solvant.
  4. Administrer le produit sur une durée ne dépassant pas 5 minutes (vitesse de perfusion maximale de 10 ml/min).
  5. Toute solution non utilisée doit être éliminée de manière appropriée.

-----  
Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

### Traitement à la demande

Pour les événements hémorragiques suivants, l'activité du facteur VIII ne doit pas descendre en dessous du taux d'activité plasmatique donné (en % de l'activité normale ou en UI/dl) pour la période correspondante. Le tableau ci-dessous peut être utilisé pour déterminer la posologie en cas d'épisode de saignement et de chirurgie.

**Tableau 1 : guide pour la détermination de la posologie en cas d'épisode de saignement ou de chirurgie**

<b>Importance de l'hémorragie/type d'intervention chirurgicale</b>	<b>Taux de facteur VIII requis (% ou UI/dl)</b>	<b>Fréquence des administrations (heures)/durée du traitement (jours)</b>
<b>Hémorragie</b> Début d'hémarthrose, de saignement d'un muscle ou de saignement buccal.	20 – 40	Répéter les injections toutes les 12 à 24 heures pendant au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode de saignement, indiquée par la disparition de la douleur ou l'obtention d'une cicatrisation.
Hémarthrose plus étendue, saignement d'un muscle ou hématome.	30 – 60	Répéter les injections toutes les 12 à 24 heures pendant 3 – 4 jours ou plus jusqu'à disparition de la douleur et de l'invalidité aiguë.
Hémorragies mettant en jeu le pronostic vital.	60 – 100	Répéter les injections toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition du risque vital.
<b>Chirurgie</b> <i>Mineure</i> y compris extraction dentaire	30 – 60	Toutes les 24 heures pendant au moins 1 jour, jusqu'à cicatrisation.
<i>Majeure</i>	80 – 100  (pré- et postopératoire)	Répéter les injections toutes les 8 à 24 heures jusqu'à une cicatrisation satisfaisante, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires pour maintenir l'activité du facteur VIII entre 30 % et 60 % (UI/dl).

#### Prophylaxie

La dose recommandée pour une prophylaxie à long terme est de 40 à 50 UI d'ADYNOVI par kg de poids corporel deux fois par semaine, à 3 ou 4 jours d'intervalle. Des ajustements posologiques et des intervalles d'administration différents peuvent être envisagés en fonction des taux de FVIII obtenus et du syndrome hémorragique de chaque patient.

#### Population pédiatrique

La posologie du traitement à la demande est la même chez les patients pédiatriques (de 12 à 18 ans) et chez les patients adultes. La posologie du traitement prophylactique est la même chez les patients âgés de 12 à moins de 18 ans et chez les patients adultes. La sécurité à long terme d'ADYNOVI chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'a pas encore été établie. Des ajustements posologiques et des intervalles d'administration différents peuvent être envisagés en fonction des taux de FVIII obtenus et du syndrome hémorragique de chaque patient.

## Notice : Information de l'utilisateur

**ADYNOVI 250 UI/2 ml poudre et solvant pour solution injectable**  
**ADYNOVI 500 UI/2 ml poudre et solvant pour solution injectable**  
**ADYNOVI 1 000 UI/2 ml poudre et solvant pour solution injectable**

rurioctocog alfa pégol (facteur VIII de coagulation humain recombinant pégylé)

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'ADYNOVI et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ADYNOVI
3. Comment utiliser ADYNOVI
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ADYNOVI
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce qu'ADYNOVI et dans quels cas est-il utilisé

La substance active d'ADYNOVI est le rurioctocog alfa pégol (facteur VIII de coagulation humain pégylé). Le facteur VIII de coagulation humain a été modifié pour prolonger sa durée d'action. Le facteur VIII est indispensable au sang pour former des caillots et arrêter les saignements. Chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII), le facteur VIII est absent ou ne remplit pas sa fonction.

ADYNOVI est utilisé dans le traitement et la prévention des saignements chez les patients à partir de 12 ans atteints d'hémophilie A (un trouble de saignement héréditaire causé par un déficit en facteur VIII).

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser ADYNOVI

##### N'utilisez jamais ADYNOVI :

- si vous êtes allergique au rurioctocog alfa pégol, à l'octocog alfa ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous êtes allergique aux protéines de souris ou de hamster.

En cas de doute, interrogez votre médecin.

## **Avertissements et précautions**

Il est important de conserver une trace du numéro de lot de votre ADYNOVI. Ainsi, chaque fois que vous recevez un nouvel emballage d'ADYNOVI, notez la date et le numéro de lot (qui se trouve sur l'emballage après {abréviation utilisée pour le numéro de lot}) et conservez ces informations en lieu sûr.

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser ADYNOVI.

Il existe un faible risque de réaction anaphylactique (réaction allergique soudaine et sévère) à ADYNOVI. Vous devez savoir reconnaître les premiers signes de réaction allergique : rash, éruption urticarienne, urticaire (papules ortiées), démangeaison généralisée, gonflement des lèvres et de la langue, difficultés respiratoires, respiration sifflante, oppression thoracique, sensation générale d'être malade et sensation vertigineuse. Ils peuvent constituer les premiers symptômes d'un choc anaphylactique. Les autres symptômes sont les suivants : violentes sensations vertigineuses, perte de conscience et difficultés respiratoires sévères.

En cas d'apparition d'un ou plusieurs de ces symptômes, arrêtez immédiatement l'injection et contactez votre médecin. Les symptômes sévères nécessitent un traitement en urgence, notamment en cas de difficultés respiratoires et d'évanouissement (ou quasi-évanouissement).

Si vous souffrez d'une maladie du cœur, informez-en votre médecin, car vous présentez un risque accru de complications de la coagulation.

### *Patients développant des inhibiteurs du facteur VIII*

L'apparition d'inhibiteurs du facteur VIII est une complication connue pouvant survenir pendant le traitement avec un produit de facteur VIII, peu importe lequel. Ces inhibiteurs, notamment à une forte concentration, empêchent le traitement d'être efficace ; vous ou votre enfant serez donc surveillé étroitement afin de déceler l'apparition de ces inhibiteurs. Si un saignement n'est pas correctement contrôlé avec ADYNOVI, informez-en immédiatement votre médecin.

### *Complications liées au cathéter*

Si l'on doit vous poser un dispositif d'accès veineux central (DAVC), le risque de complications liées au DAVC, telles que des infections locales, la présence de bactéries dans le sang et une thrombose au site du cathéter, doit être pris en compte.

## **Enfants et adolescents**

ADYNOVI peut être utilisé chez les adolescents et les adultes (âgés de 12 ans ou plus) uniquement. La liste des avertissements et des précautions s'applique également aux adolescents.

## **Autres médicaments et ADYNOVI**

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

## **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. L'hémophilie A survient rarement chez la femme. Par conséquent, aucune expérience de l'utilisation d'ADYNOVI pendant la grossesse et l'allaitement n'est disponible.

## **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

ADYNOVI n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

### **ADYNOVI contient du sodium.**

ADYNOVI contient jusqu'à 12,42 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon. Cela équivaut à 0,62 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte. Selon votre poids et la dose d'ADYNOVI devant vous être administrée, vous pourrez recevoir plusieurs flacons. Tenez compte de cette information si vous suivez un régime à faible teneur en sel.

### **3. Comment utiliser ADYNOVI**

Le traitement par ADYNOVI sera instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de patients atteints d'hémophilie A.

Votre médecin calculera la dose d'ADYNOVI en fonction de votre état clinique et de votre poids, et selon qu'il s'agit de prévenir ou de traiter des saignements. La fréquence des administrations dépendra de l'efficacité d'ADYNOVI chez vous. Le traitement substitutif par ADYNOVI est généralement un traitement à vie.

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

#### Prévention des saignements

La dose habituelle d'ADYNOVI est comprise entre 40 et 50 UI par kg de poids corporel, administrée 2 fois par semaine.

#### Traitement des saignements

La dose d'ADYNOVI est calculée en fonction du poids corporel et du taux de facteur VIII à atteindre. Le taux cible de facteur VIII dépend de la sévérité et du site du saignement.

Si vous pensez que l'effet d'ADYNOVI est insuffisant, parlez-en à votre médecin.

Votre médecin pratiquera les tests de laboratoire nécessaires pour s'assurer que vous présentez un taux de facteur VIII approprié. Ceci est particulièrement important si vous devez subir une chirurgie majeure.

### **Utilisation chez les enfants et les adolescents**

ADYNOVI peut être utilisé uniquement chez les adolescents et les adultes (âgés de 12 ans et plus). La dose chez les adolescents est également calculée en fonction du poids corporel et elle est la même que pour les adultes.

### **Comment ADYNOVI est-il administré ?**

ADYNOVI est généralement injecté dans une veine (voie intraveineuse) par un médecin ou un(e) infirmier/ière. ADYNOVI peut également être administré par une autre personne ou par vous-même, mais uniquement si cette personne ou vous avez reçu une formation adéquate. Vous trouverez des instructions détaillées sur l'auto-administration à la fin de cette notice.

### **Si vous avez utilisé plus d'ADYNOVI que vous n'auriez dû**

Veillez à toujours utiliser ADYNOVI en suivant exactement les indications de votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin. Si vous avez injecté plus d'ADYNOVI que la dose recommandée, informez-en votre médecin dès que possible.



### **Si vous oubliez d'utiliser ADYNOVI**

N'injectez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Effectuez l'injection suivante comme prévu et poursuivez le traitement conformément aux instructions de votre médecin.

### **Si vous arrêtez d'utiliser ADYNOVI**

N'arrêtez pas le traitement par ADYNOVI sans avoir consulté votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

En cas de **réaction allergique sévère et soudaine** (réaction anaphylactique), l'injection **doit être arrêtée immédiatement. Contactez votre médecin sans attendre** si vous présentez un ou plusieurs des signes précoces de réaction allergique suivants :

- rash, éruption urticarienne, urticaire, démangeaison généralisée,
- gonflement des lèvres et de la langue,
- difficultés respiratoires, respiration sifflante, oppression thoracique,
- sensation générale d'être malade,
- sensation vertigineuse et perte de conscience.

Les symptômes sévères nécessitent un traitement en urgence, notamment en cas de difficultés respiratoires et d'évanouissement (ou quasi-évanouissement).

Chez les patients ayant déjà reçu un traitement par un produit de facteur VIII pendant plus de 150 jours, le risque d'apparition d'inhibiteurs (voir rubrique 2) est peu fréquent (peut toucher moins d'1 patient sur 100). En cas d'apparition d'inhibiteurs, le traitement cessera d'être efficace et vous pourriez avoir un saignement persistant. Dans ce cas, consultez immédiatement votre médecin.

### **Effets indésirables très fréquents** (pouvant toucher plus d'1 personne sur 10)

Maux de tête (céphalées)

### **Effets indésirables fréquents** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

Nausées

Diarrhée

Rash

Sensations vertigineuses

Éruption urticarienne

### **Effets indésirables peu fréquents** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

Bouffée congestive, réaction allergique (hypersensibilité)

Inhibiteurs du facteur VIII (chez les patients ayant déjà reçu un traitement par un produit de facteur VIII pendant plus de 150 jours)

Augmentation de certains types de globules blancs

Réaction à la perfusion

Rougeur de l'œil

Réaction indésirable de la peau au médicament

**Effets indésirables à fréquence indéterminée** (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Réactions pouvant mettre en jeu le pronostic vital (anaphylaxie)

### **Effets indésirables supplémentaires chez les enfants**

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez l'enfant devraient être les mêmes que chez l'adulte.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver ADYNOVI**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver la plaquette dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pendant la durée de conservation, le flacon de poudre peut être conservé à température ambiante (ne dépassant pas 30 °C) pendant une période unique de 3 mois maximum. Dans ce cas, le médicament est périmé à l'issue de cette période de 3 mois ou à la date de péremption imprimée sur le flacon du produit (la première échéance étant retenue). Notez la date de fin des 3 mois de conservation à température ambiante sur l'emballage extérieur. Après une période de conservation à température ambiante, le produit ne doit pas être remis au réfrigérateur. Ne pas réfrigérer la solution après préparation.

Une fois la poudre complètement dissoute, utiliser le produit dans les 3 heures qui suivent.

Le produit est réservé à un usage unique. Toute solution non utilisée doit être éliminée de manière appropriée.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient ADYNOVI**

- La substance active est le ruriotocog alfa pégol (facteur VIII de coagulation humain pégylé produit par la technique de l'ADN recombinant). Chaque flacon de poudre contient nominalement 250, 500 ou 1 000 UI de ruriotocog alfa pégol.
- Le flacon de solvant contient 2 ml d'eau pour préparations injectables.
- Les autres composants sont : mannitol, tréhalose dihydraté, histidine, glutathion, chlorure de sodium, chlorure de calcium dihydraté, tris(hydroxyméthyl)aminométhane et polysorbate 80. Voir rubrique 2 « ADYNOVI contient du sodium ».

## Comment se présente ADYNOVI et contenu de l'emballage extérieur

ADYNOVI est fourni sous forme de poudre et solvant pour solution injectable (poudre pour solution injectable). La poudre est une poudre friable blanche à blanc cassé. Le solvant est une solution limpide et incolore. Après la reconstitution, la solution est limpide, incolore et exempte de particules.

## Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestrasse 67  
A-1221 Vienne

## Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

### **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 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**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

---

## Instructions pour la préparation et l'administration

ADYNOVI ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou solvants.

Il est fortement recommandé d'enregistrer le nom et le numéro de lot du médicament à chaque administration d'ADYNOVI. Des étiquettes détachables sont présentes sur la plaquette.

### Instructions pour la reconstitution

- Ne pas utiliser le produit après la date de péremption mentionnée sur les étiquettes et l'emballage.
  - Ne pas utiliser si l'opercule de la plaquette n'est pas complètement thermosoudé.
  - Ne pas réfrigérer la solution après préparation.
1. Si le produit est encore conservé au réfrigérateur, retirer du réfrigérateur la plaquette thermosoudée (qui contient les flacons de solvant et de poudre préassemblés avec le système de reconstitution) et laisser revenir à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C).
  2. Bien se laver les mains à l'eau chaude et au savon.
  3. Ouvrir la plaquette d'ADYNOVI en retirant l'opercule. Retirer le système BAXJECT III de la plaquette.
  4. Placer le flacon de poudre sur une surface plane avec le flacon de solvant dessus (Figure 1). Le flacon de solvant porte une bande bleue. Laisser le capuchon bleu en place ; il sera retiré ultérieurement.
  5. Tenir le flacon de poudre dans le système BAXJECT III d'une main et de l'autre main, appuyer fermement sur le flacon de solvant jusqu'à ce que le système soit entièrement enfoncé et que le solvant s'écoule dans le flacon de poudre (Figure 2). N'incliner le système qu'une fois le transfert terminé.
  6. Vérifier que le transfert de solvant est terminé. Agiter doucement jusqu'à dissolution complète (Figure 3). Vérifier que la poudre est entièrement dissoute, faute de quoi une partie de la solution reconstituée ne traversera pas le filtre du dispositif. Le produit se dissout rapidement (généralement en moins d'une minute). Après la reconstitution, la solution doit être limpide, incolore et exempte de particules.

Figure 1



Figure 2

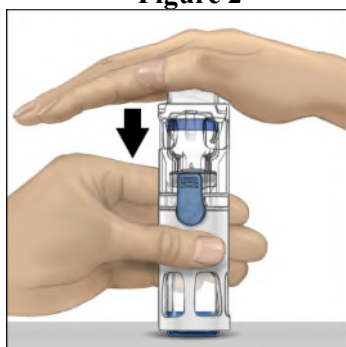


Figure 3

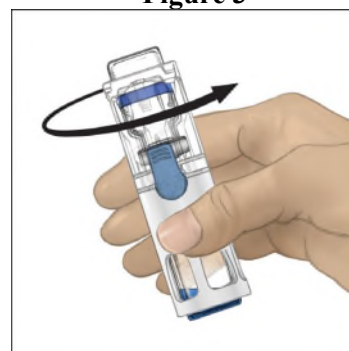


Figure 4

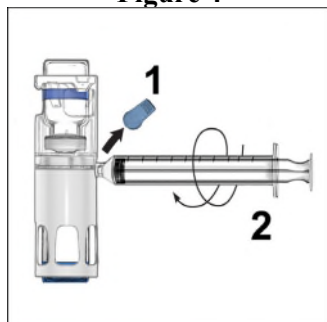
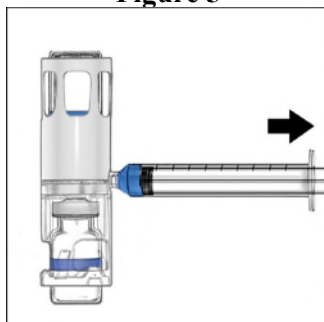


Figure 5



## Instructions pour l'injection

L'utilisation d'une technique antiseptique (nettoyage et désinfection) est nécessaire pour l'administration.

### Remarque importante :

- Inspecter la solution reconstituée pour vérifier l'absence de particules et d'altération de la couleur avant l'administration (la solution doit être limpide, incolore et exempte de particules). Ne pas utiliser si la solution n'est pas limpide ou que la poudre n'est pas complètement dissoute.
1. Retirer le capuchon bleu du dispositif BAXJECT III (Figure 4). **Ne pas aspirer d'air dans la seringue.** Connecter la seringue au dispositif BAXJECT III. L'utilisation d'une seringue Luer-Lock est recommandée.
  2. Retourner le système (le flacon de poudre doit désormais être placé sur le dessus). Aspirer la solution reconstituée dans la seringue en tirant lentement sur le piston (Figure 5).
  3. Déconnecter la seringue. Fixer une aiguille à ailettes à la seringue et injecter la solution reconstituée par voie intraveineuse. La solution doit être administrée lentement, à une vitesse adaptée au niveau de confort du patient, sans dépasser 10 ml par minute. (Voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »)
  4. Toute solution non utilisée doit être éliminée de manière appropriée.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

### Traitement à la demande

Pour les événements hémorragiques suivants, l'activité du facteur VIII ne doit pas descendre en dessous du taux d'activité plasmatique donné (en % de l'activité normale ou en UI/dl) pour la période correspondante. Le tableau ci-dessous peut être utilisé pour déterminer la posologie en cas d'épisode de saignement et de chirurgie.

**Tableau 1 : guide pour la détermination de la posologie en cas d'épisode de saignement ou de chirurgie**

Importance de l'hémorragie/type d'intervention chirurgicale	Taux de facteur VIII requis (% ou UI/dl)	Fréquence des administrations (heures)/durée du traitement (jours)
<b>Hémorragie</b> Début d'hémarthrose, de saignement d'un muscle ou de saignement buccal.	20 – 40	Répéter les injections toutes les 12 à 24 heures pendant au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode de saignement, indiquée par la disparition de la douleur ou l'obtention d'une cicatrisation.
Hémarthrose plus étendue, saignement d'un muscle ou hématome.	30 – 60	Répéter les injections toutes les 12 à 24 heures pendant 3 – 4 jours ou plus jusqu'à disparition de la douleur et de l'invalidité aiguë.
Hémorragies mettant en jeu le pronostic vital.	60 – 100	Répéter les injections toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition du risque vital.

<b>Chirurgie</b> <i>Mineure</i> y compris extraction dentaire	30 – 60	Toutes les 24 heures pendant au moins 1 jour, jusqu'à cicatrisation.
<i>Majeure</i>	80 – 100  (pré- et postopératoire)	Répéter les injections toutes les 8 à 24 heures jusqu'à une cicatrisation satisfaisante, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires pour maintenir l'activité du facteur VIII entre 30 % et 60 % (UI/dl).

### Prophylaxie

La dose recommandée pour une prophylaxie à long terme est de 40 à 50 UI d'ADYNOVI par kg de poids corporel deux fois par semaine, à 3 ou 4 jours d'intervalle. Des ajustements posologiques et des intervalles d'administration différents peuvent être envisagés en fonction des taux de FVIII obtenus et du syndrome hémorragique de chaque patient.

### Population pédiatrique

La posologie du traitement à la demande est la même chez les patients pédiatriques (de 12 à 18 ans) et chez les patients adultes. La posologie du traitement prophylactique est la même chez les patients âgés de 12 à moins de 18 ans et chez les patients adultes. La sécurité à long terme d'ADYNOVI chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'a pas encore été établie. Des ajustements posologiques et des intervalles d'administration différents peuvent être envisagés en fonction des taux de FVIII obtenus et du syndrome hémorragique de chaque patient.