

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADYNOVI 250 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
ADYNOVI 500 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
ADYNOVI 1000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
ADYNOVI 2000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

ADYNOVI 250 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Jede Durchstechflasche enthält nominal 250 I.E. Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen (rDNA, Rurioctocog alfa pegol), entsprechend einer Konzentration von 50 I.E./ml nach Rekonstitution in 5 ml Lösungsmittel.

ADYNOVI 500 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Jede Durchstechflasche enthält nominal 500 I.E. Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen (rDNA, Rurioctocog alfa pegol), entsprechend einer Konzentration von 100 I.E./ml nach Rekonstitution in 5 ml Lösungsmittel.

ADYNOVI 1000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Jede Durchstechflasche enthält nominal 1000 I.E. Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen (rDNA, Rurioctocog alfa pegol), entsprechend einer Konzentration von 200 I.E./ml nach Rekonstitution in 5 ml Lösungsmittel.

ADYNOVI 2000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Jede Durchstechflasche enthält nominal 2000 I.E. Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen (rDNA, Rurioctocog alfa pegol), entsprechend einer Konzentration von 400 I.E./ml nach Rekonstitution in 5 ml Lösungsmittel.

Die Aktivität (internationale Einheiten) wird unter Verwendung des chromogenen Tests bestimmt. Die spezifische Aktivität von ADYNOVI beträgt etwa 4000-6500 I.E./mg Protein.

Der Wirkstoff Rurioctocog alfa pegol ist ein kovalentes Konjugat des Proteins Octocog alfa\* verknüpft mit einem Polyethylenglykol (PEG) mit einem Molekulargewicht von 20 kDa.

\* Faktor VIII vom Menschen wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Ovarialzelllinie des chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 0,45 mmol (10 mg) Natrium, siehe Abschnitt 4.4.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Pulver: weißes bis gelbliches, körniges Pulver.

Lösungsmittel: klare, farblose Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter der Überwachung eines Arztes erfolgen, der mit der Behandlung von Hämophilie vertraut ist.

#### Zuvor unbehandelte Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ADYNOVI bei zuvor unbehandelten Patienten ist noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Überwachung der Therapie

Während der Behandlung wird zur Festlegung der zu verabreichenden Dosis und der Häufigkeit der Infusionen eine geeignete Bestimmung der Faktor-VIII-Spiegel empfohlen. Die Reaktionen einzelner Patienten auf Faktor VIII können unterschiedlich sein und zu verschiedenen Halbwertszeiten und Recovery-Werten führen. Die nach Körpergewicht berechnete Dosis muss möglicherweise bei untergewichtigen oder übergewichtigen Patienten angepasst werden. Insbesondere bei größeren operativen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der Substitutionstherapie durch eine Gerinnungsanalyse (Faktor-VIII-Aktivität im Plasma) unerlässlich.

Eine Feldstudie hat ergeben, dass Faktor-VIII-Spiegel im Plasma entweder mithilfe eines chromogenen Tests oder eines Einstufen-Gerinnungstests, die zur Routine in klinischen Labors gehören, bestimmt werden können.

#### Dosierung

Die Dosis und Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem Schweregrad des Faktor-VIII-Mangels, dem Ort und Ausmaß der Blutung sowie dem klinischen Zustand des Patienten.

Die Anzahl der verabreichten Faktor-VIII-Einheiten wird in internationalen Einheiten (I.E.) entsprechend dem aktuellen WHO-Konzentratstandard für Faktor-VIII-Produkte angegeben. Die Faktor-VIII-Aktivität im Plasma wird entweder in Prozent (in Bezug auf das normale menschliche Plasma) oder vorzugsweise in internationalen Einheiten (entsprechend einem internationalen Standard für Faktor VIII im Plasma) angegeben.

Eine internationale Einheit (I.E.) der Faktor-VIII-Aktivität entspricht der Menge an Faktor VIII in einem ml normalem menschlichem Plasma.

#### Bedarfsbehandlung

Die Berechnung der erforderlichen Dosis Faktor VIII basiert auf dem empirischen Befund, dass 1 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor-VIII-Aktivität im Plasma um 2 I.E./dl steigert. Die erforderliche Dosis wird mit folgender Formel berechnet:

Erforderliche internationale Einheiten (I.E.) = Körpergewicht (kg) x gewünschter Faktor-VIII-Anstieg (%) x 0,5

Die zu verabreichende Dosis und die Häufigkeit der Verabreichung sollten sich immer nach der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall richten.

Bei den folgenden hämorrhagischen Ereignissen darf die Faktor-VIII-Aktivität im entsprechenden Zeitraum nicht unter die angegebenen Plasmaspiegel (in % der Norm oder I.E./dl) abfallen.

Die folgende Tabelle 1 enthält Richtwerte für die Dosierung bei Blutungen und chirurgischen Eingriffen:

<b>Tabelle 1</b> Richtwerte für die Dosierung bei Blutungen und operativen Eingriffen		
<b>Grad der Blutung/Art des chirurgischen Eingriffs</b>	<b>Erforderlicher Faktor-VIII-Spiegel (% oder I.E./dl)</b>	<b>Häufigkeit der Dosierung (Stunden)/Behandlungsdauer (Tage)</b>
<b>Blutung</b> Gelenkblutung im Frühstadium, Muskelblutungen oder Blutungen im Mund	20 – 40	Injektion alle 12 bis 24 Stunden wiederholen. Mindestens 1 Tag, bis die Blutung (angezeigt durch Schmerzen) zum Stehen gekommen ist oder Wundheilung erreicht ist.
Ausgeprägtere Gelenk- oder Muskelblutungen oder Hämatome	30 – 60	Injektion alle 12 bis 24 Stunden für 3 bis 4 Tage oder länger wiederholen, bis die Schmerzen und die akute Beeinträchtigung beseitigt sind.
Lebensbedrohliche Blutungen	60 – 100	Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis die Gefahr vorüber ist.
<b>Chirurgische Eingriffe</b> <i>Kleinere Eingriffe</i> einschließlich Zahnextraktion	30 – 60	Alle 24 Stunden (12 bis 24 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren), mindestens 1 Tag, bis Wundheilung erreicht ist.
<i>Größere Eingriffe</i>	80 – 100  (prä- und postoperativ)	Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen (6 bis 24 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren), bis ausreichende Wundheilung erreicht ist, dann Therapie für mindestens weitere 7 Tage zur Aufrechterhaltung einer Faktor-VIII-Aktivität von 30 % bis 60 % (I.E./dl) fortsetzen.

### Prophylaxe

Zur Langzeitprophylaxe beträgt die empfohlene Dosis 40 bis 50 I.E. ADYNOVI pro kg Körpergewicht zweimal wöchentlich im Abstand von 3 bis 4 Tagen. Dosisanpassungen und die Häufigkeit der Verabreichung können auf Grundlage der erzielten FVIII-Spiegel und der individuellen Blutungsneigung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2).

### Kinder und Jugendliche

Die Dosierung bei Bedarfsbehandlung von Kindern und Jugendlichen (12 bis 18 Jahren) ist dieselbe wie für Erwachsene. Die prophylaktische Behandlung von Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren ist dieselbe wie für Erwachsene. Die Langzeit-Sicherheit von ADYNOVI bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Dosisanpassungen und die Häufigkeit der Verabreichung können auf Grundlage der erzielten FVIII-Spiegel und der individuellen Blutungsneigung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2).

### Art der Anwendung

ADYNOVI ist zur intravenösen Anwendung.

Die Verabreichungsgeschwindigkeit sollte sich nach dem Befinden des Patienten richten, wobei eine maximale Injektionsrate von 10 ml/min nicht überschritten werden sollte.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen das Ausgangsmolekül Octocog alfa oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bekannte allergische Reaktion gegen Maus- oder Hamsterprotein.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Überempfindlichkeit

Im Zusammenhang mit ADYNOVI sind allergische Überempfindlichkeitsreaktionen möglich. Das Arzneimittel enthält Spuren von Maus- und Hamsterproteinen. Wenn Symptome von Überempfindlichkeit auftreten, sollten Patienten angewiesen werden, die Anwendung des Arzneimittels sofort abzubrechen und ihren Arzt aufzusuchen. Patienten sollten entsprechend unterwiesen werden, um die ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion wie Quaddeln, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Giemen, Hypotonie und Anaphylaxie zu erkennen.

Im Falle eines anaphylaktischen Schocks ist eine Schocktherapie nach aktuellem medizinischem Standard durchzuführen.

#### Inhibitoren

Die Bildung neutralisierender Antikörper (Inhibitoren) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Inhibitoren sind stets gegen die prokoagulatorische Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG Immunglobuline, die in Bethesda Einheiten (B.E.) pro ml Plasma mittels eines modifizierten Assays quantifiziert werden. Das Risiko, Inhibitoren zu entwickeln, korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung sowie der Exposition gegenüber dem Faktor VIII, wobei dieses Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist. In seltenen Fällen können sich Inhibitoren nach den ersten 100 Expositionstagen bilden.

Bei vorbehandelten Patienten (PTPs) mit mehr als 100 Expositionstagen und anamnestisch bekannter Inhibitorentwicklung wurde, nach Umstellung von einem rekombinanten Faktor-VIII-Produkt auf ein anderes, das Wiederauftreten von (niedrigtitrigen) Inhibitoren beobachtet. Daher wird empfohlen, alle Patienten nach jeder Umstellung auf ein anderes Produkt sorgfältig auf die Inzidenz von Inhibitoren zu testen.

Die klinische Relevanz der Inhibitorentwicklung ist abhängig vom Titer des Inhibitors, wobei niedrigtitrige Inhibitoren, die nur vorübergehend vorhanden sind oder dauerhaft niedrigtitrig bleiben, ein geringeres Risiko eines ungenügenden klinischen Ansprechens aufweisen als solche mit hohem Titer.

Ganz allgemein sollten alle Patienten, die mit Blutgerinnungsfaktor VIII behandelt wurden, sorgfältig mittels klinischer Befunde und mit geeigneten Labortests hinsichtlich der Entwicklung von Inhibitoren überwacht werden. Wenn der erwartete Faktor-VIII-Spiegel nicht erreicht wird oder die Blutung nicht durch die Verabreichung einer geeigneten Dosis gestillt werden kann, sollte der Patient auf Faktor-VIII-Hemmkörper hin untersucht werden. Bei Patienten mit hohen Inhibitorspiegeln kann die Faktor-VIII-Therapie unwirksam sein und es müssen andere Therapiemöglichkeiten in Betracht gezogen werden. Die Behandlung solcher Patienten sollte durch Ärzte erfolgen, die Erfahrung mit Hämophilie und mit Inhibitoren gegen Faktor VIII haben.

#### Immuntoleranz-Induktion (ITI)

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von ADYNOVI zur ITI vor.

#### Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren kann eine Substitutionstherapie mit Faktor VIII das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.

#### Katheterbedingte Komplikationen bei der Behandlung

Falls ein zentralvenöser Zugang (ZVK) erforderlich sein sollte, ist auf Komplikationen wie lokale Infektionen, Bakteriämie und Katheterthrombose zu achten.

#### Hinweis zu den sonstigen Bestandteilen

Nach der Rekonstitution enthält dieses Arzneimittel 0,45 mmol (10 mg) Natrium pro Durchstechflasche. Dies sollte bei Patienten mit einer natriumkontrollierten Diät berücksichtigt werden.

#### Name und Chargenbezeichnung des Arzneimittels

Es wird dringend empfohlen, jede Verabreichung von ADYNOVI zusammen mit dem Namen und der Chargennummer des Arzneimittels zu dokumentieren, um die Verbindung zwischen Patient und Charge herstellen zu können.

#### Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten sowohl für Erwachsene als auch für Kinder.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es sind keine Wechselwirkungen von Arzneimitteln, die Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen (rDNA) enthalten, mit anderen Arzneimitteln bekannt.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Mit Faktor VIII wurden keine tierexperimentellen Reproduktionsstudien durchgeführt. Bedingt durch das seltene Auftreten von Hämophilie A bei Frauen liegen keine Erfahrungen über die Anwendung von Faktor VIII während Schwangerschaft und Stillzeit vor. Deshalb sollte Faktor VIII während der Schwangerschaft und der Stillzeit nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewendet werden.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

ADYNOVI hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In seltenen Fällen wurden Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergische Reaktionen (einschließlich Angioödem, Brennen und Stechen an der Injektionsstelle, Schüttelfrost, Hitzegefühl (Flush), generalisierte Urtikaria, Kopfschmerz, Quaddeln, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Kribbeln, Erbrechen, Giemen) beobachtet, die in manchen Fällen zur schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) führen können.

Bei Patienten mit Hämophilie A, die mit Faktor VIII, einschließlich ADYNOVI, behandelt werden, können sich neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) entwickeln. Bei Auftreten solcher Inhibitoren wird sich dieser Zustand in einer unzureichenden klinischen Wirksamkeit manifestieren. In diesem Fall wird empfohlen, Kontakt mit einem auf Hämophilie spezialisierten Zentrum aufzunehmen.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von ADYNOVI wurde in drei abgeschlossenen, multizentrischen, prospektiven, offenen klinischen Studien und in zwei noch laufenden klinischen Studien mit 243 zuvor behandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A (Faktor VIII unter 1 % des Normalwerts) untersucht, die mindestens eine Dosis ADYNOVI erhielten. Die mediane Anzahl an ADYNOVI-Expositionstagen (ET) pro Patient betrug 103,5 (Bereich: 1 bis 278).

In nachstehender Tabelle sind die Nebenwirkungen gemäß der MedDRA-Terminologie nach Systemorganklassen und bevorzugten Begriffen zusammengefasst.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen wurde nach den folgenden Kriterien angegeben: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), sehr selten ( $< 1/10000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<b>Tabelle 2: Für ADYNOVI gemeldete Nebenwirkungen</b>		
<b>MedDRA-Standard-Systemorganklasse</b>	<b>Nebenwirkungen</b>	<b>Häufigkeit pro Patient</b>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Faktor-VIII-Inhibition	Gelegentlich (PTPs)*
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Häufig
Gefäßerkrankungen	flüchtige Hautrötungen	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	Häufig
	Übelkeit	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag	Häufig

\* Die Häufigkeit basiert auf Studien mit allen FVIII-Produkten, wozu auch Patienten mit schwerer Hämophilie A gehörten. PTPs = vorbehandelte Patienten

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Überempfindlichkeit

Die beobachtete Überempfindlichkeitsreaktion war ein leichter, vorübergehender, nicht schwerwiegender Ausschlag bei einem 2-jährigen Patienten, der unter ADYNOVI bereits früher Ausschlag bekommen hatte.

#### Kinder und Jugendliche

Bei Kindern sind Nebenwirkungen derselben Häufigkeit, Art und Schwere zu erwarten wie bei Erwachsenen. Die Sicherheit von ADYNOVI wurde bei 38 Patienten  $< 6$  Jahren und 34 Patienten von 6 bis  $< 12$  Jahren mit insgesamt 2880 ET bzw. 2975 ET untersucht. Das mittlere Alter (SA) betrug 3,3 (1,55) bzw. 8,1 (1,92) Jahre.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in **Anhang V** aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Es wurden keine Symptome einer Überdosierung mit dem rekombinanten Gerinnungsfaktor VIII berichtet.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika, Blutgerinnungsfaktor VIII, ATC-Code: B02BD02.

Der Faktor VIII/von-Willebrand-Faktor-Komplex besteht aus zwei Molekülen (Faktor VIII und von-Willebrand-Faktor) mit unterschiedlichen physiologischen Funktionen. Nach der Infusion bindet der Faktor VIII im Kreislauf des Hämophiliepatienten an den von-Willebrand-Faktor. Aktivierter Faktor VIII beschleunigt zusammen mit aktiviertem Faktor IX die Umwandlung von Faktor X in aktivierten Faktor X. Aktivierter Faktor X wandelt Prothrombin in Thrombin um. Thrombin wiederum wandelt Fibrinogen zu Fibrin um, wodurch eine Gerinnungsbildung erfolgen kann. Hämophilie A ist eine X-chromosomal vererbte Störung der Blutgerinnung aufgrund erniedrigter Faktor-VIII:C-Spiegel. Dies führt, entweder spontan oder in Folge unfallbedingter oder chirurgischer Traumata, zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen. Durch die Substitutionstherapie werden die Faktor-VIII-Plasmaspiegel erhöht, wodurch eine vorübergehende Korrektur des Faktor-VIII-Mangels und der Blutungsneigung erfolgt.

Rurioctocog alfa pegol ist ein pegylierter, rekombinanter Faktor VIII vom Menschen mit einer verlängerten Halbwertszeit. Rurioctocog alfa pegol ist ein kovalentes Konjugat von Octocog alfa und besteht aus 2332 Aminosäuren, verknüpft mit Polyethylenglykol (PEG) (MG 20 kDa). Die therapeutische Aktivität von Rurioctocog alfa pegol stammt von Octocog alfa, das mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Ovarialzelllinie des chinesischen Hamsters hergestellt wird. Octocog alfa wird dann kovalent mit PEG konjugiert. Der PEG-Teil wird mit Octocog alfa konjugiert, um die Plasmahalbwertszeit zu verlängern.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von ADYNOVI wurden in einer pivotalen multizentrischen, offenen, prospektiven klinischen Studie untersucht, in der die Wirksamkeit einer zweimal wöchentlichen prophylaktischen Gabe mit einer Bedarfsbehandlung verglichen und die hämostatische Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungsepisoden bestimmt wurde. Insgesamt 137 männliche zuvor behandelte Patienten (von 12 bis 65 Jahren) mit schwerer Hämophilie A erhielten mindestens eine Infusion mit ADYNOVI. Fünfundzwanzig der 137 Patienten waren Jugendliche (12 bis unter 18 Jahre).

#### *Prophylaktische Behandlung*

Die Patienten erhielten für einen Zeitraum von 6 Monaten entweder eine prophylaktische Behandlung (n = 120) mit ADYNOVI mit einer Dosis von 40–50 I.E. pro kg zweimal wöchentlich oder eine Bedarfsbehandlung (n = 17) mit ADYNOVI mit einer Dosis von 10–60 I.E. pro kg. Das mediane Dosisintervall betrug 3,6 Tage und die mittlere Dosis (SA) betrug 48,7 (4,4) I.E./kg. Einhundertachtzehn der 120 Prophylaxepatienten (98 %) erhielten ohne Dosisanpassung durchgehend das anfänglich empfohlene Dosierungsschema; bei zwei Patienten wurde die Dosis aufgrund von Blutungen in Zielgelenken während der Prophylaxe auf 60 I.E./kg erhöht.

In der Per-Protokoll-Population, also den Patienten, die die Dosen gemäß den prüfplanspezifischen Dosierungsvorgaben erhielten, wurden insgesamt 101 Patienten zweimal wöchentlich im Prophylaxe-Arm behandelt und 17 Patienten episodisch im Bedarfs-Arm. Die mediane annualisierte Blutungsrate (ABR) im Bedarfsbehandlungs-Arm betrug 41,5, die im Prophylaxe-Arm betrug 1,9. Die mediane ABR in Gelenken (Q1; Q3) im Bedarfs-Arm betrug 38,1 (24,5; 44,6) verglichen mit 0,0 (0,0; 2,0) im Prophylaxe-Arm, und die mediane spontane ABR war 21,6 (11,2; 33,2) im Bedarfs-Arm bzw. 0,0 (0,0; 2,2) im Prophylaxe-Arm. Die Ergebnisse in der Full-Analysis-Population waren ähnlich zu denen in der Per-Protokoll-Population. Es wird darauf hingewiesen, dass die ABR nicht vergleichbar ist zwischen verschiedenen Faktor-Konzentrationen und verschiedenen klinischen Studien.

Im Prophylaxe-Arm hatten 40 von 101 Patienten (40 %) keine Blutungsepisoden, 58 von 101 Patienten (57 %) keine Blutungsepisoden in Gelenken und 58 von 101 Patienten (57 %) keine



spontanen Blutungsepisoden. Alle Patienten im Bedarfs-Arm hatten eine Blutungsepisode, darunter eine Episode mit Gelenkblutung oder spontaner Blutung.

#### *Behandlung von Blutungsepisoden*

In der Per-Protokoll-Population wurden insgesamt 518 Blutungsepisoden mit ADYNOVI behandelt. Davon traten 361 Blutungsepisoden (n = 17 Patienten) im Bedarfs-Arm und 157 (n = 61 Patienten) im Prophylaxe-Arm auf. Die mediane Dosis pro Infusion zur Behandlung aller Blutungsepisoden in der Per-Protokoll-Population betrug 32,0 (Quartilabstand [IQR]: 21,5) I.E. pro kg. Insgesamt wurden 95,9 % aller Blutungsepisoden mit 1 bis 2 Infusionen kontrolliert und 85,5 % mit nur 1 Infusion. Von den 518 Blutungsepisoden wurde bei 96,1 % die Reaktion auf die Behandlung mit ADYNOVI als hervorragend (vollständige Schmerzlinderung und Wegfall objektiver Blutungsanzeichen nach einer einzigen Infusion) oder gut (deutliche Schmerzlinderung und/oder Besserung der Blutungsanzeichen nach einer einzigen Infusion) eingestuft.

#### *Kinder und Jugendliche < 12 Jahren*

In der pädiatrischen Studie wurden insgesamt 66 zuvor behandelte Patienten (PTPs) mit schwerer Hämophilie A behandelt (32 Patienten < 6 Jahren und 34 Patienten zwischen 6 und < 12 Jahren). Das Dosierungsschema der prophylaktischen Behandlung war 40 bis 60 I.E./kg ADYNOVI zweimal wöchentlich. Die mittlere Dosis (SA) betrug 54,3 (6,3) I.E./kg und die mittlere Häufigkeit der Infusionen pro Woche war 1,87. Die mediane gesamte ABR betrug 2,0 (IQR: 3,9) bei den 65 Patienten in der Per-Protokoll-Population, und der Medianwert der ABR für spontane Blutungsepisoden und Gelenkblutungsepisoden war jeweils 0 (IQR: 1,9). Im Prophylaxe-Arm hatten 24 von 65 Patienten (37 %) keine Blutungsepisoden, 47 von 65 Patienten (72 %) keine Blutungsepisoden in Gelenken und 43 von 65 Patienten (66 %) keine spontanen Blutungsepisoden.

Von den 70 Blutungsepisoden, die während der pädiatrischen Studie beobachtet wurden, wurden 82,9 % mit 1 Infusion und 91,4 % mit 1 oder 2 Infusionen kontrolliert. Von den 70 Blutungsepisoden wurde bei 63 (90,0 %) die Blutungskontrolle als hervorragend (vollständige Schmerzlinderung und Wegfall objektiver Blutungsanzeichen nach einer einzigen Infusion) oder gut (deutliche Schmerzlinderung und/oder Besserung der Blutungsanzeichen nach einer einzigen Infusion) eingestuft.

#### *Perioperative Versorgung (chirurgische Prophylaxe)*

In der chirurgischen Studie wurden bei 15 Patienten insgesamt 11 größere operative Eingriffe und weitere 4 kleinere Eingriffe durchgeführt und beurteilt. Bei den größeren Eingriffen lag die präoperative Anfangsdosis zwischen 36 I.E./kg und 109 I.E./kg (Medianwert: 68 I.E./kg) und die postoperative Gesamtdosis zwischen 186 I.E./kg und 808 I.E./kg (Medianwert: 320 I.E./kg). Die mediane Gesamtdosis betrug bei den größeren Eingriffen 380 I.E./kg (Bereich: 249–907 I.E./kg) und bei den kleineren Eingriffen 100 I.E./kg (Bereich: 76–131 I.E./kg).

Die perioperative hämostatische Wirksamkeit wurde bei allen 15 Eingriffen (11 größere, 4 kleinere) als hervorragend (Blutverlust geringer als oder gleich dem, der bei der gleichen Art von Eingriff bei einem Patienten ohne Hämophilie zu erwarten wäre, und der Patient benötigte weniger oder gleich viele Blutkomponenten für Transfusionen, wie es bei einer nicht hämophilen Population zu erwarten wäre) eingestuft. Der mediane (IQR) beobachtete intraoperative Blutverlust (n = 10) betrug 10,0 (45,0) ml verglichen mit dem vorhergesagten durchschnittlichen Blutverlust (n = 11) von 50,0 (144,0) ml bei größeren Eingriffen.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für ADYNOVI eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung des kongenitalen Faktor-VIII-Mangels gewährt. Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik (PK) von ADYNOVI wurde in einer Crossover-Studie mit Octocog alfa an 26 Patienten (18 Erwachsene und 8 Jugendliche) und 22 Patienten (16 Erwachsene und 6 Jugendliche) nach 6 Monaten Behandlung mit ADYNOVI untersucht. Die Faktor-VIII-Aktivität im Plasma wurde mithilfe des Einstufen-Gerinnungstests und des chromogenen Tests bestimmt.

ADYNOVI hat im Vergleich zum rekombinanten humanen Gerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa) bei Jugendlichen und Erwachsenen eine um das 1,4-Fache bis 1,5-Fache verlängerte Halbwertszeit, gemessen mit dem Einstufen-Gerinnungstest bzw. dem chromogenen Test. Eine Vergrößerung der AUC und eine Verringerung der Clearance im Vergleich zum Ausgangsmolekül Octocog alfa wurden ebenfalls beobachtet. Die inkrementelle Recovery war bei beiden Wirkstoffen vergleichbar. Die Veränderung der PK-Parameter war bei Erwachsenen und Jugendlichen sowohl bei Bestimmung mittels Einstufen-Gerinnungstest als auch mittels chromogenem Test ähnlich.

### *Pharmakokinetik bei Kindern und Jugendlichen*

Es sind pharmakokinetische Parameter von 39 Patienten unter 18 Jahren (Intent-to-Treat-Analyse) verfügbar, davon waren 14 Kleinkinder (2 bis unter 6 Jahren), 17 größere Kinder (6 bis unter 12 Jahren) und 8 Jugendliche (12 bis unter 18 Jahren). Die Verlängerung der Halbwertszeit bei der pädiatrischen Population betrug sowohl bei Bestimmung mittels Einstufen-Gerinnungstest als auch mittels chromogenem Test das 1,3-Fache bis 1,5-Fache. Die mittlere Clearance (auf Basis des Körpergewichts) von ADYNOVI war höher, und die mittlere Halbwertszeit war bei Kindern unter 12 Jahren kürzer als bei Erwachsenen. Bei Kindern unter 12 Jahren könnte eine höhere Dosis erforderlich sein, siehe Abschnitt 4.2.

**Tabelle 3: Pharmakokinetische Parameter, ermittelt mit dem chromogenen Test (Arithmetischer Mittelwert  $\pm$  SA)**

PK-Parameter	ADYNOVI Erwachsene (ab 18 Jahren) n = 18 Dosis: 45 $\pm$ 5 I.E./kg	ADYNOVI Jugendliche (12 bis < 18 Jahre) n = 8 Dosis: 45 $\pm$ 5 I.E./kg	ADYNOVI Kinder (6 bis < 12 Jahre) n = 17 Dosis: 50 $\pm$ 10 I.E./kg	ADYNOVI Kinder (< 6 Jahre) n = 14 Dosis: 50 $\pm$ 10 I.E./kg
Design	Individuelle PK mit kompletter Probenahme <sup>a</sup>		Populations-PK mit reduzierter Probenahme <sup>b</sup>	
Terminale Halbwertszeit (h)	15,01 $\pm$ 3,89	13,80 $\pm$ 4,01	11,93 $\pm$ 2,58	12,99 $\pm$ 8,75
MRT (h)	19,70 $\pm$ 5,05	17,73 $\pm$ 5,44	17,24 $\pm$ 3,73	18,74 $\pm$ 12,60
CL (ml/[kg·h]) <sup>d</sup>	2,16 $\pm$ 0,75	2,58 $\pm$ 0,84	2,80 $\pm$ 0,67	3,49 $\pm$ 1,21
Inkrementelle Recovery ([I.E./dl]/[I.E./kg])	2,87 $\pm$ 0,61	2,34 $\pm$ 0,62	n. z. <sup>c</sup> (2,19 $\pm$ 0,40)	n. z. <sup>c</sup> (1,90 $\pm$ 0,27)
AUC <sub>0-Inf</sub> (I.E.·h/dl)	2589 $\pm$ 848	1900 $\pm$ 841	2259 $\pm$ 514	2190 $\pm$ 1593
V <sub>ss</sub> (dl/kg)	0,40 $\pm$ 0,09	0,54 $\pm$ 0,22	0,46 $\pm$ 0,04	0,54 $\pm$ 0,03
C <sub>max</sub> (I.E./dl)	145 $\pm$ 29	117 $\pm$ 28	n. z. <sup>c</sup> (130 $\pm$ 24)	n. z. <sup>c</sup> (117 $\pm$ 16)

Abkürzungen: C<sub>max</sub>: maximal beobachtete Aktivität; AUC: Fläche unter der Kurve; MRT: mittlere Verweildauer; CL: Clearance; V<sub>ss</sub>: körperrgewichtsbereinigtes Verteilungsvolumen im Steady-State

<sup>a</sup> Individuelle PK mit 12 nach der Infusion entnommenen Proben.

<sup>b</sup> Populations-PK-Modell mit drei nach der Infusion entnommenen Proben nach einem randomisierten Probenahmeplan.

<sup>c</sup> n. z., nicht zutreffend, weil die inkrementelle Recovery und C<sub>max</sub> bei Kindern per individueller PK bestimmt wurden. Durch individuelle PK bestimmte Ergebnisse für inkrementelle Recovery und C<sub>max</sub> stehen in Klammern.

<sup>d</sup> Der Clearance-Wert von 12,18 ml/(kg·h) für den Patienten 122001 in der Altersgruppe 12 bis < 18 Jahre wurde nicht in die Analyse der Clearance aufgenommen.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In der Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Cynomolgus-Affen zeigten zwei Tiere aus der Gruppe der mittleren Dosis (350 I.E./kg) eine Vakuolisierung in der Niere. Die Vakuolisierung heilte nach 2 Wochen nicht ab. Die Relevanz für den Menschen der in der präklinischen Studie beobachteten Vakuolisierung in der Niere ist nicht bekannt.

Nicht-klinische Daten sind auf eine Exposition von 1 Monat begrenzt und es wurden keine Studien mit Jungtieren mit ADYNOVI durchgeführt. Daher war es nicht möglich, für die chronische Anwendung von ADYNOVI in der pädiatrischen Population relevante Schlüsse bezüglich des potenziellen Risikos einer PEG-Akkumulation in verschiedenen Geweben/Organen zu ziehen. Mit ADYNOVI wurden keine Studien zur Genotoxizität, zum kanzerogenen Potenzial oder zur Reproduktionstoxizität durchgeführt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Pulver

Mannitol

Trehalosedihydrat

Histidin

Glutathion

Natriumchlorid

Calciumchlorid-Dihydrat

Tris(hydroxymethyl)-aminomethan

Polysorbat 80

#### Lösungsmittel

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

#### Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre.

Das Arzneimittel kann vor dem Öffnen bis zu 3 Monate bei Raumtemperatur (maximal 30 °C) gelagert werden. Das Ende der 3-monatigen Lagerung bei Raumtemperatur sollte auf dem Umkarton vermerkt werden. Dieses Datum darf nicht nach dem auf dem Umkarton aufgedruckten Verfallsdatum liegen. Nach Ablauf dieser Frist darf das Arzneimittel nicht erneut im Kühlschrank gelagert werden, sondern muss verwendet oder entsorgt werden.

#### Nach Rekonstitution

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung ist für 3 Stunden bei einer Temperatur bis zu 30 °C belegt. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das rekonstituierte Arzneimittel sofort verwendet werden, außer die Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wird die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet,

liegen die Lagerungsdauer und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders. Nicht im Kühlschrank aufbewahren.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

ADYNOVI mit BAXJECT II Hi-Flow-Gerät: Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

ADYNOVI im BAXJECT III-System: Die versiegelte Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Mit einem Chlorbutylgummistopfen verschlossene Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E. oder 2000 I.E. Pulver.

Mit einem Chlorbutylgummistopfen verschlossene Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit 5 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke.

Das Arzneimittel wird in einer der folgenden Kombinationen bereitgestellt:

- ADYNOVI mit BAXJECT II Hi-Flow-Gerät: Jede Packung enthält eine Durchstechflasche mit Pulver, eine Durchstechflasche mit Lösungsmittel und ein Gerät für die Rekonstitution (BAXJECT II Hi-Flow).
- ADYNOVI im BAXJECT III-System: Jede Packung enthält ein gebrauchsfertiges BAXJECT III-System in einer versiegelten Blisterpackung, an dem die Pulverdurchstechflasche und die Lösungsmitteldurchstechflasche bereits zur Rekonstitution vormontiert sind.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Das rekonstituierte Arzneimittel sollte vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüft werden. Die Lösung sollte klar oder leicht opaleszierend sein. Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen aufweisen, dürfen nicht verwendet werden.

Nach der Rekonstitution hat die Lösung einen pH-Wert von 6,7 bis 7,3. Die Osmolalität ist  $\geq 380$  mOsmol/kg.

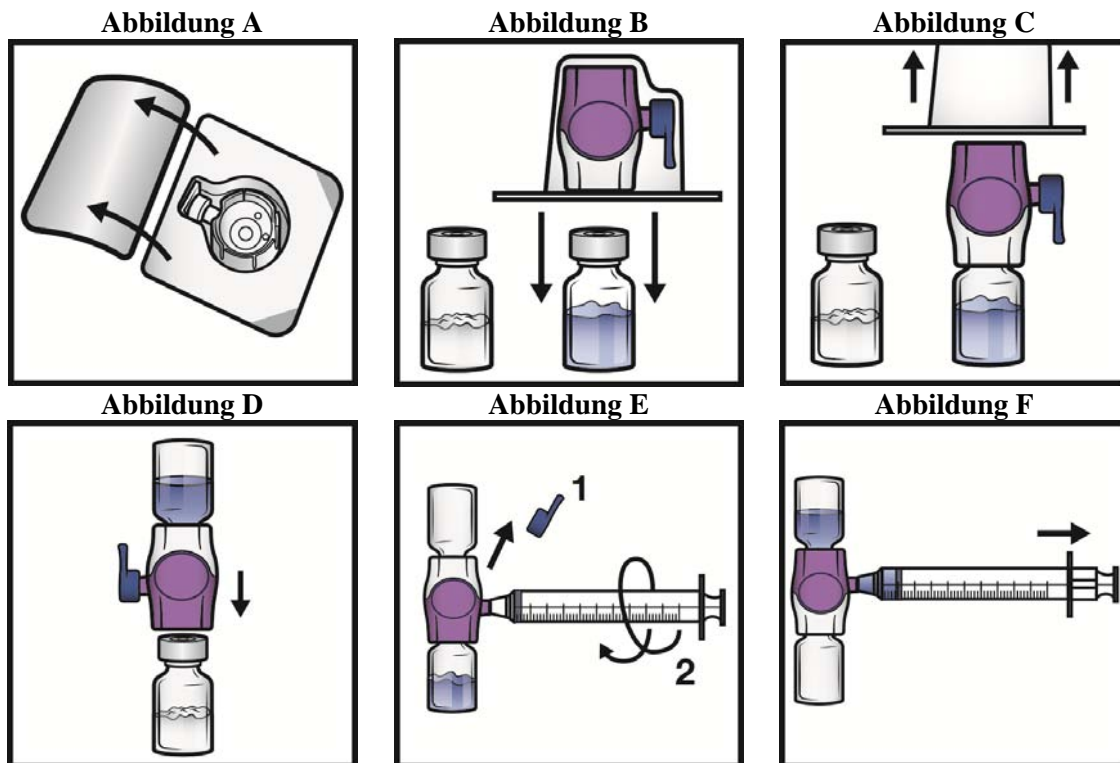
##### Vorbereitung und Rekonstitution mit dem BAXJECT II Hi-Flow-Gerät

Zur Rekonstitution ausschließlich die in der Packung vorhandene Durchstechflasche mit Lösungsmittel und das Rekonstitutionsgerät verwenden.

1. Die Rekonstitution muss unter aseptischen Bedingungen (sauber und keimarm) auf einer flachen Arbeitsfläche erfolgen.
2. Die Durchstechflaschen mit Pulver und Lösungsmittel vor Verwendung Raumtemperatur (zwischen 15 °C und 25 °C) erreichen lassen.
3. Kunststoffkappen von den Durchstechflaschen mit Pulver und Lösungsmittel entfernen.
4. Vor der Verwendung die Gummistopfen mit einem Alkoholtupfer reinigen und trocknen lassen.
5. Die Verpackung des BAXJECT II Hi-Flow-Geräts durch Abziehen des Verschlusses öffnen, ohne dabei den Packungsinhalt zu berühren (Abbildung A). Das Gerät nicht aus der Verpackung nehmen.
6. Die Packung umdrehen. Durch gerades Herunterdrücken den durchsichtigen Kunststoffdorn vollständig durch den Stopfen der Lösungsmitteldurchstechflasche stechen (Abbildung B).
7. Die BAXJECT II Hi-Flow-Packung an der Kante greifen und vom Gerät abziehen (Abbildung C). Die blaue Kappe nicht vom BAXJECT II Hi-Flow-Gerät entfernen. Den freiliegenden violetten Kunststoffdorn nicht berühren.
8. Das System umdrehen, so dass die Lösungsmitteldurchstechflasche oben ist. Durch gerades Herunterdrücken den violetten Kunststoffdorn schnell vollständig durch den Stopfen der

Pulverdurchstechflasche stechen (Abbildung D). Durch den Unterdruck wird das Lösungsmittel in die Pulverdurchstechflasche gezogen.

9. Den Behälter leicht schwenken, bis das Pulver vollständig gelöst ist. Das Arzneimittel nach der Rekonstitution nicht im Kühlschrank lagern.



### Anwendung

- Rekonstituierte Lösung vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüfen.
  - Das Aussehen der rekonstituierten Lösung ist klar und farblos.
  - Nicht verwenden, wenn Partikel oder Verfärbungen vorhanden sind.
- Lösung unverzüglich oder innerhalb von 3 Stunden nach Rekonstitution verwenden.

Anwendungsschritte:

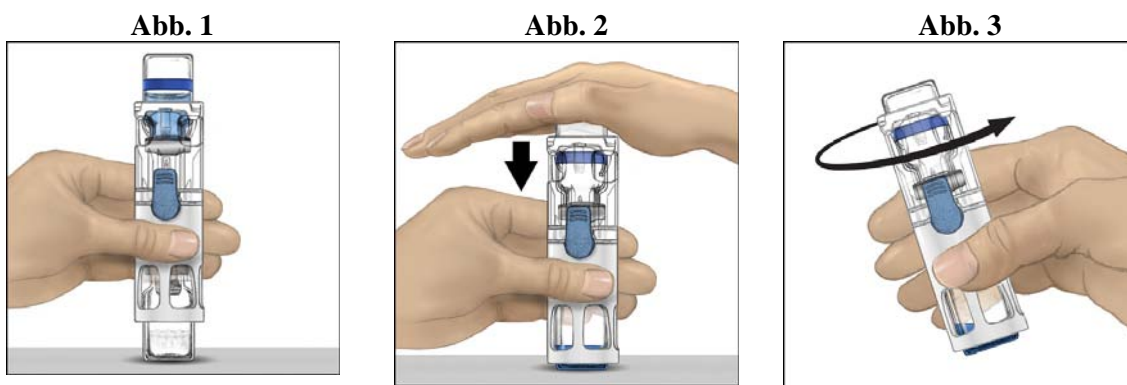
1. Die blaue Kappe vom BAXJECT II Hi-Flow-Gerät entfernen (Abbildung E). **Keine Luft in die Spritze ziehen.** Die Spritze mit dem BAXJECT II Hi-Flow-Gerät verbinden. Die Verwendung einer Spritze mit Luer-Lock wird empfohlen.
2. Das System umdrehen (jetzt ist die Durchstechflasche mit dem Pulver oben). Die rekonstituierte Lösung durch langsames Zurückziehen des Kolbens in die Spritze aufziehen (Abbildung F).
3. Die Spritze entfernen, eine geeignete Nadel anbringen und das Arzneimittel intravenös injizieren. Wenn ein Patient mehr als eine Durchstechflasche ADYNOVI erhalten soll, kann der Inhalt mehrerer Durchstechflaschen in derselben Spritze aufgezogen werden. Zur Rekonstitution mit dem Lösungsmittel ist für jede Durchstechflasche ADYNOVI ein separates BAXJECT II Hi-Flow-Gerät erforderlich.
4. Die Verabreichung sollte maximal 5 Minuten dauern (maximale Infusionsrate 10 ml/min).

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von ADYNOVI den Namen und die Chargennummer des Arzneimittels zu notieren. Auf der Durchstechflasche mit dem Pulver befinden sich abziehbare Etiketten.

### Rekonstitution mit dem BAXJECT III-System

Nicht verwenden, wenn der Verschluss auf der Blisterpackung nicht vollständig versiegelt ist.

1. Wenn das Produkt noch in einem Kühlschrank gelagert ist, die versiegelte Blisterpackung (enthält Pulver- und Lösungsmitteldurchstechflasche mit bereits angebrachtem Rekonstitutionsgerät) aus dem Kühlschrank nehmen und Raumtemperatur erreichen lassen (zwischen 15 °C und 25 °C).
2. Hände sorgfältig mit Seife und warmem Wasser waschen.
3. Die ADYNOVI-Blisterpackung durch Abziehen des Verschlusses öffnen. Das BAXJECT III-System aus der Blisterpackung nehmen.
4. Die Einheit auf eine ebene Fläche stellen, so dass die Durchstechflasche mit dem Pulver unten und die Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel oben ist (Abbildung 1). Die Lösungsmitteldurchstechflasche ist mit einem blauen Streifen gekennzeichnet. Die blaue Kappe nicht entfernen, bis dies in einem späteren Schritt verlangt wird.
5. Die Pulverdurchstechflasche im BAXJECT III-System mit einer Hand festhalten und mit der anderen Hand die Lösungsmitteldurchstechflasche fest nach unten drücken, bis das System vollständig zusammengedrückt ist und das Lösungsmittel nach unten in die Pulverdurchstechflasche fließt (Abbildung 2). Das System nicht neigen, bis der Transfer abgeschlossen ist.
6. Überprüfen, ob das Lösungsmittel vollständig durchgeflossen ist. Den Behälter leicht schwenken, bis das Pulver vollständig gelöst ist (Abbildung 3). Das Pulver muss vollständig gelöst sein, da sonst nicht die gesamte rekonstituierte Lösung durch den Gerätefilter gelangt. Das Produkt löst sich schnell auf (in der Regel in weniger als 1 Minute). Nach der Rekonstitution sollte die Lösung klar, farblos und frei von Partikeln sein.



### Anwendung

- Rekonstituierte Lösung vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüfen.
  - Das Aussehen der rekonstituierten Lösung ist klar und farblos.
  - Nicht verwenden, wenn Partikel oder Verfärbungen vorhanden sind.
- Lösung unverzüglich oder innerhalb von 3 Stunden nach Rekonstitution verwenden.

### Anwendungsschritte:

1. Die blaue Schutzkappe vom BAXJECT III-System entfernen. **Keine Luft in die Spritze ziehen.** Die Spritze mit dem BAXJECT III-System verbinden. Die Verwendung einer Spritze mit Luer-Lock wird empfohlen.
2. Das System umdrehen (jetzt ist die Durchstechflasche mit dem Pulver oben). Die rekonstituierte Lösung durch langsames Zurückziehen des Kolbens in die Spritze ziehen.
3. Die Spritze entfernen, eine geeignete Nadel anbringen und das Arzneimittel intravenös injizieren. Wenn ein Patient mehr als eine Durchstechflasche ADYNOVI erhalten soll, kann der Inhalt mehrerer Durchstechflaschen in derselben Spritze aufgezogen werden.
4. Die Verabreichung sollte maximal 5 Minuten dauern (maximale Infusionsrate 10 ml/min).

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von ADYNOVI den Namen und die Chargennummer des Arzneimittels zu notieren. Auf der Blisterpackung befinden sich abziehbare Etiketten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestraße 67  
A-1221 Wien  
Österreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/17/1247/003  
EU/1/17/1247/004  
EU/1/17/1247/007  
EU/1/17/1247/008  
EU/1/17/1247/011  
EU/1/17/1247/012  
EU/1/17/1247/013  
EU/1/17/1247/014

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADYNOVI 250 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
ADYNOVI 500 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
ADYNOVI 1000 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

ADYNOVI 250 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Jede Durchstechflasche enthält nominal 250 IE Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen (rDNA, Rurioctocog alfa pegol), entsprechend einer Konzentration von 125 IE/ml nach Rekonstitution in 2 ml Lösungsmittel.

ADYNOVI 500 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Jede Durchstechflasche enthält nominal 500 IE Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen (rDNA, Rurioctocog alfa pegol), entsprechend einer Konzentration von 250 IE/ml nach Rekonstitution in 2 ml Lösungsmittel.

ADYNOVI 1000 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Jede Durchstechflasche enthält nominal 1000 IE Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen (rDNA, Rurioctocog alfa pegol), entsprechend einer Konzentration von 500 IE/ml nach Rekonstitution in 2 ml Lösungsmittel.

Die Aktivität (internationale Einheiten) wird unter Verwendung des chromogenen Tests bestimmt. Die spezifische Aktivität von ADYNOVI beträgt etwa 4000-6500 I.E./mg Protein.

Der Wirkstoff Rurioctocog alfa pegol ist ein kovalentes Konjugat des Proteins Octocog alfa\* verknüpft mit einem Polyethylenglykol (PEG) mit einem Molekulargewicht von 20 kDa.

\*Faktor VIII vom Menschen wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Ovarialzelllinie des chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 0,45 mmol (10 mg) Natrium, siehe Abschnitt 4.4.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Pulver: weißes bis gelbliches, körniges Pulver.

Lösungsmittel: klare, farblose Lösung.



## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter der Überwachung eines Arztes erfolgen, der mit der Behandlung von Hämophilie vertraut ist.

#### Zuvor unbehandelte Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ADYNOVI bei zuvor unbehandelten Patienten ist noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Überwachung der Therapie:

Während der Behandlung wird zur Festlegung der zu verabreichenden Dosis und der Häufigkeit der Infusionen eine geeignete Bestimmung der Faktor-VIII-Spiegel empfohlen. Die Reaktionen einzelner Patienten auf Faktor VIII können unterschiedlich sein und zu verschiedenen Halbwertszeiten und Recovery-Werten führen. Die nach Körpergewicht berechnete Dosis muss möglicherweise bei untergewichtigen oder übergewichtigen Patienten angepasst werden. Insbesondere bei größeren operativen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der Substitutionstherapie durch eine Gerinnungsanalyse (Faktor-VIII-Aktivität im Plasma) unerlässlich.

Eine Feldstudie hat ergeben, dass Faktor-VIII-Spiegel im Plasma entweder mithilfe eines chromogenen Tests oder eines Einstufen-Gerinnungstests, die zur Routine in klinischen Labors gehören, bestimmt werden können.

#### Dosierung

Die Dosis und Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem Schweregrad des Faktor-VIII-Mangels, dem Ort und Ausmaß der Blutung sowie dem klinischen Zustand des Patienten.

Die Anzahl der verabreichten Faktor-VIII-Einheiten wird in internationalen Einheiten (I.E.) entsprechend dem aktuellen WHO-Konzentratstandard für Faktor-VIII-Produkte angegeben. Die Faktor-VIII-Aktivität im Plasma wird entweder in Prozent (in Bezug auf das normale menschliche Plasma) oder vorzugsweise in internationalen Einheiten (entsprechend einem internationalen Standard für Faktor VIII im Plasma) angegeben.

Eine internationale Einheit (I.E.) der Faktor-VIII-Aktivität entspricht der Menge an Faktor VIII in einem ml normalem menschlichem Plasma.

#### Bedarfsbehandlung

Die Berechnung der erforderlichen Dosis Faktor VIII basiert auf dem empirischen Befund, dass 1 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor-VIII-Aktivität im Plasma um 2 I.E./dl steigert. Die erforderliche Dosis wird mit folgender Formel berechnet:

Erforderliche internationale Einheiten (I.E.) = Körpergewicht (kg) x gewünschter Faktor-VIII-Anstieg (%) x 0,5

Die zu verabreichende Dosis und die Häufigkeit der Verabreichung sollten sich immer nach der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall richten.

Bei den folgenden hämorrhagischen Ereignissen darf die Faktor-VIII-Aktivität im entsprechenden Zeitraum nicht unter die angegebenen Plasmaspiegel (in % der Norm oder I.E./dl) abfallen.

Die folgende Tabelle 1 enthält Richtwerte für die Dosierung bei Blutungen und chirurgischen Eingriffen:

<b>Tabelle 1</b> Richtwerte für die Dosierung bei Blutungen und operativen Eingriffen		
<b>Grad der Blutung/Art des chirurgischen Eingriffs</b>	<b>Erforderlicher Faktor-VIII-Spiegel (% oder I.E./dl)</b>	<b>Häufigkeit der Dosierung (Stunden)/Behandlungsdauer (Tage)</b>
<b>Blutung</b> Gelenkblutung im Frühstadium, Muskelblutungen oder Blutungen im Mund	20 – 40	Injektion alle 12 bis 24 Stunden wiederholen. Mindestens 1 Tag, bis die Blutung (angezeigt durch Schmerzen) zum Stehen gekommen ist oder Wundheilung erreicht ist.
Ausgeprägtere Gelenk- oder Muskelblutungen oder Hämatome	30 – 60	Injektion alle 12 bis 24 Stunden für 3 bis 4 Tage oder länger wiederholen, bis die Schmerzen und die akute Beeinträchtigung beseitigt sind.
Lebensbedrohliche Blutungen	60 – 100	Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis die Gefahr vorüber ist.
<b>Chirurgische Eingriffe</b> <i>Kleinere Eingriffe</i> einschließlich Zahnextraktion	30 – 60	Alle 24 Stunden (12 bis 24 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren), mindestens 1 Tag, bis Wundheilung erreicht ist.
<i>Größere Eingriffe</i>	80 – 100  (prä- und postoperativ)	Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen (6 bis 24 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren), bis ausreichende Wundheilung erreicht ist, dann Therapie für mindestens weitere 7 Tage zur Aufrechterhaltung einer Faktor-VIII-Aktivität von 30 % bis 60 % (I.E./dl) fortsetzen.

### Prophylaxe

Zur Langzeitprophylaxe beträgt die empfohlene Dosis 40 bis 50 I.E. ADYNOVI pro kg Körpergewicht zweimal wöchentlich im Abstand von 3 bis 4 Tagen. Dosisanpassungen und die Häufigkeit der Verabreichung können auf Grundlage der erzielten FVIII-Spiegel und der individuellen Blutungsneigung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2).

### Kinder und Jugendliche

Die Dosierung bei Bedarfsbehandlung von Kindern und Jugendlichen (12 bis 18 Jahren) ist dieselbe wie für Erwachsene. Die prophylaktische Behandlung von Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren ist dieselbe wie für Erwachsene. Die Langzeit-Sicherheit von ADYNOVI bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Dosisanpassungen und die Häufigkeit der Verabreichung können auf Grundlage der erzielten FVIII-Spiegel und der individuellen Blutungsneigung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2).

### Art der Anwendung

ADYNOVI ist zur intravenösen Anwendung

Die Verabreichungsgeschwindigkeit sollte sich nach dem Befinden des Patienten richten, wobei eine maximale Injektionsrate von 10 ml/min nicht überschritten werden sollte.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen das Ausgangsmolekül Octocog alfa oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bekannte allergische Reaktion gegen Maus- oder Hamsterprotein.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Überempfindlichkeit

Im Zusammenhang mit ADYNOVI sind allergische Überempfindlichkeitsreaktionen möglich. Das Arzneimittel enthält Spuren von Maus- und Hamsterproteinen. Wenn Symptome von Überempfindlichkeit auftreten, sollten Patienten angewiesen werden, die Anwendung des Arzneimittels sofort abzubrechen und ihren Arzt aufzusuchen. Patienten sollten entsprechend unterwiesen werden, um die ersten Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion wie Quaddeln, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Giemen, Hypotonie und Anaphylaxie zu erkennen.

Im Falle eines anaphylaktischen Schocks ist eine Schocktherapie nach aktuellem medizinischem Standard durchzuführen.

#### Inhibitoren

Die Bildung neutralisierender Antikörper (Inhibitoren) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Inhibitoren sind stets gegen die prokoagulatorische Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG Immunglobuline, die in Bethesda Einheiten (B.E.) pro ml Plasma mittels eines modifizierten Assays quantifiziert werden. Das Risiko, Inhibitoren zu entwickeln, korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung sowie der Exposition gegenüber dem Faktor VIII, wobei dieses Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist. In seltenen Fällen können sich Inhibitoren nach den ersten 100 Expositionstagen bilden.

Bei vorbehandelten Patienten (PTPs) mit mehr als 100 Expositionstagen und anamnestisch bekannter Inhibitorentwicklung wurde, nach Umstellung von einem rekombinanten Faktor-VIII-Produkt auf ein anderes, das Wiederauftreten von (niedrigtitrigen) Inhibitoren beobachtet. Daher wird empfohlen, alle Patienten nach jeder Umstellung auf ein anderes Produkt sorgfältig auf die Inzidenz von Inhibitoren zu testen.

Die klinische Relevanz der Inhibitorentwicklung ist abhängig vom Titer des Inhibitors, wobei niedrigtitrige Inhibitoren, die nur vorübergehend vorhanden sind oder dauerhaft niedrigtitrig bleiben, ein geringeres Risiko eines ungenügenden klinischen Ansprechens aufweisen als solche mit hohem Titer.

Ganz allgemein sollten alle Patienten, die mit Blutgerinnungsfaktor VIII behandelt wurden, sorgfältig mittels klinischer Befunde und mit geeigneten Labortests hinsichtlich der Entwicklung von Inhibitoren überwacht werden. Wenn der erwartete Faktor-VIII-Spiegel nicht erreicht wird oder die Blutung nicht durch die Verabreichung einer geeigneten Dosis gestillt werden kann, sollte der Patient auf Faktor-VIII-Hemmkörper hin untersucht werden. Bei Patienten mit hohen Inhibitorspiegeln kann die Faktor-VIII-Therapie unwirksam sein und es müssen andere Therapiemöglichkeiten in Betracht gezogen werden. Die Behandlung solcher Patienten sollte durch Ärzte erfolgen, die Erfahrung mit Hämophilie und mit Inhibitoren gegen Faktor VIII haben.

#### Immuntoleranz-Induktion (ITI)

Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von ADYNOVI zur ITI vor.

#### Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren kann eine Substitutionstherapie mit Faktor VIII das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.

#### Katheterbedingte Komplikationen bei der Behandlung

Falls ein zentralvenöser Zugang (ZVK) erforderlich sein sollte, ist auf Komplikationen wie lokale Infektionen, Bakteriämie und Katheterthrombose zu achten.

#### Hinweis zu den sonstigen Bestandteilen

Nach der Rekonstitution enthält dieses Arzneimittel 0,45 mmol (10 mg) Natrium pro Durchstechflasche. Dies sollte bei Patienten mit einer natriumkontrollierten Diät berücksichtigt werden.

#### Name und Chargenbezeichnung des Arzneimittels

Es wird dringend empfohlen, jede Verabreichung von ADYNOVI zusammen mit dem Namen und der Chargennummer des Arzneimittels zu dokumentieren, um die Verbindung zwischen Patient und Charge herstellen zu können.

#### Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten sowohl für Erwachsene als auch für Kinder.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es sind keine Wechselwirkungen von Arzneimitteln, die Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen (rDNA) enthalten, mit anderen Arzneimitteln bekannt.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Mit Faktor VIII wurden keine tierexperimentellen Reproduktionsstudien durchgeführt. Bedingt durch das seltene Auftreten von Hämophilie A bei Frauen liegen keine Erfahrungen über die Anwendung von Faktor VIII während Schwangerschaft und Stillzeit vor. Deshalb sollte Faktor VIII während der Schwangerschaft und der Stillzeit nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewendet werden.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

ADYNOVI hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In seltenen Fällen wurden Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergische Reaktionen (einschließlich Angioödem, Brennen und Stechen an der Injektionsstelle, Schüttelfrost, Hitzegefühl (Flush), generalisierte Urtikaria, Kopfschmerz, Quaddeln, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Kribbeln, Erbrechen, Giemen) beobachtet, die in manchen Fällen zur schweren Anaphylaxie (einschließlich Schock) führen können.

Bei Patienten mit Hämophilie A, die mit Faktor VIII, einschließlich ADYNOVI, behandelt werden, können sich neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) entwickeln. Bei Auftreten solcher Inhibitoren wird sich dieser Zustand in einer unzureichenden klinischen Wirksamkeit manifestieren. In diesem Fall wird empfohlen, Kontakt mit einem auf Hämophilie spezialisierten Zentrum aufzunehmen.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von ADYNOVI wurde in drei abgeschlossenen, multizentrischen, prospektiven, offenen klinischen Studien und in zwei noch laufenden klinischen Studien mit 243 zuvor behandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A (Faktor VIII unter 1 % des Normalwerts) untersucht, die mindestens eine Dosis ADYNOVI erhielten. Die mediane Anzahl an ADYNOVI-Expositionstagen (ET) pro Patient betrug 103,5 (Bereich: 1 bis 278).

In nachstehender Tabelle sind die Nebenwirkungen gemäß der MedDRA-Terminologie nach Systemorganklassen und bevorzugten Begriffen zusammengefasst.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen wurde nach den folgenden Kriterien angegeben: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), sehr selten ( $< 1/10000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<b>Tabelle 2: Für ADYNOVI gemeldete Nebenwirkungen</b>		
<b>MedDRA-Standard-Systemorganklasse</b>	<b>Nebenwirkungen</b>	<b>Häufigkeit pro Patient</b>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Faktor-VIII-Inhibition	Gelegentlich (PTPs)*
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Häufig
Gefäßerkrankungen	flüchtige Hautrötungen	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	Häufig
	Übelkeit	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag	Häufig

\* Die Häufigkeit basiert auf Studien mit allen FVIII-Produkten, wozu auch Patienten mit schwerer Hämophilie A gehörten. PTPs = vorbehandelte Patienten

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### Überempfindlichkeit

Die beobachtete Überempfindlichkeitsreaktion war ein leichter, vorübergehender, nicht schwerwiegender Ausschlag bei einem 2-jährigen Patienten, der unter ADYNOVI bereits früher Ausschlag bekommen hatte.

##### Kinder und Jugendliche

Bei Kindern sind Nebenwirkungen derselben Häufigkeit, Art und Schwere zu erwarten wie bei Erwachsenen. Die Sicherheit von ADYNOVI wurde bei 38 Patienten  $< 6$  Jahren und 34 Patienten von 6 bis  $< 12$  Jahren mit insgesamt 2880 ET bzw. 2975 ET untersucht. Das mittlere Alter (SA) betrug 3,3 (1,55) bzw. 8,1 (1,92) Jahre.

##### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Es wurden keine Symptome einer Überdosierung mit dem rekombinanten Gerinnungsfaktor VIII berichtet.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika, Blutgerinnungsfaktor VIII, ATC-Code: B02BD02.

Der Faktor VIII/von-Willebrand-Faktor-Komplex besteht aus zwei Molekülen (Faktor VIII und von-Willebrand-Faktor) mit unterschiedlichen physiologischen Funktionen. Nach der Infusion bindet der Faktor VIII im Kreislauf des Hämophiliepatienten an den von-Willebrand-Faktor. Aktivierter Faktor VIII beschleunigt zusammen mit aktiviertem Faktor IX die Umwandlung von Faktor X in aktivierten Faktor X. Aktivierter Faktor X wandelt Prothrombin in Thrombin um. Thrombin wiederum wandelt Fibrinogen zu Fibrin um, wodurch eine Gerinnelbildung erfolgen kann. Hämophilie A ist eine X-chromosomal vererbte Störung der Blutgerinnung aufgrund erniedrigter Faktor-VIII:C-Spiegel. Dies führt, entweder spontan oder in Folge unfallbedingter oder chirurgischer Traumata, zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen. Durch die Substitutionstherapie werden die Faktor-VIII-Plasmaspiegel erhöht, wodurch eine vorübergehende Korrektur des Faktor-VIII-Mangels und der Blutungsneigung erfolgt.

Rurioctocog alfa pegol ist ein pegylierter, rekombinanter Faktor VIII vom Menschen mit einer verlängerten Halbwertszeit. Rurioctocog alfa pegol ist ein kovalentes Konjugat von Octocog alfa und besteht aus 2332 Aminosäuren, verknüpft mit Polyethylenglykol (PEG) (MG 20 kDa). Die therapeutische Aktivität von Rurioctocog alfa pegol stammt von Octocog alfa, das mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Ovarialzelllinie des chinesischen Hamsters hergestellt wird. Octocog alfa wird dann kovalent mit PEG konjugiert. Der PEG-Teil wird mit Octocog alfa konjugiert, um die Plasmahalbwertszeit zu verlängern.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von ADYNOVI wurden in einer pivotalen multizentrischen, offenen, prospektiven klinischen Studie untersucht, in der die Wirksamkeit einer zweimal wöchentlichen prophylaktischen Gabe mit einer Bedarfsbehandlung verglichen und die hämostatische Wirksamkeit bei der Behandlung von Blutungsepisoden bestimmt wurde. Insgesamt 137 männliche zuvor behandelte Patienten (von 12 bis 65 Jahren) mit schwerer Hämophilie A erhielten mindestens eine Infusion mit ADYNOVI. Fünfundzwanzig der 137 Patienten waren Jugendliche (12 bis unter 18 Jahre).

#### *Prophylaktische Behandlung*

Die Patienten erhielten für einen Zeitraum von 6 Monaten entweder eine prophylaktische Behandlung (n = 120) mit ADYNOVI mit einer Dosis von 40–50 I.E. pro kg zweimal wöchentlich oder eine Bedarfsbehandlung (n = 17) mit ADYNOVI mit einer Dosis von 10–60 I.E. pro kg. Das mediane Dosisintervall betrug 3,6 Tage und die mittlere Dosis (SA) betrug 48,7 (4,4) I.E./kg. Einhundertachtzehn der 120 Prophylaxepatienten (98 %) erhielten ohne Dosisanpassung durchgehend das anfänglich empfohlene Dosierungsschema; bei zwei Patienten wurde die Dosis aufgrund von Blutungen in Zielgelenken während der Prophylaxe auf 60 I.E./kg erhöht.

In der Per-Protokoll-Population, also den Patienten, die die Dosen gemäß den prüfplanspezifischen Dosierungsvorgaben erhielten, wurden insgesamt 101 Patienten zweimal wöchentlich im Prophylaxe-Arm behandelt und 17 Patienten episodisch im Bedarfs-Arm. Die mediane annualisierte Blutungsrate (ABR) im Bedarfsbehandlungs-Arm betrug 41,5, die im Prophylaxe-Arm betrug 1,9. Die mediane ABR in Gelenken (Q1; Q3) im Bedarfs-Arm betrug 38,1 (24,5; 44,6) verglichen mit 0,0 (0,0; 2,0) im Prophylaxe-Arm, und die mediane spontane ABR war 21,6 (11,2; 33,2) im Bedarfs-Arm bzw. 0,0 (0,0; 2,2) im Prophylaxe-Arm. Die Ergebnisse in der Full-Analysis-Population waren ähnlich zu denen in der Per-Protokoll-Population. Es wird darauf hingewiesen, dass die ABR nicht vergleichbar ist zwischen verschiedenen Faktor-Konzentraten und verschiedenen klinischen Studien.

Im Prophylaxe-Arm hatten 40 von 101 Patienten (40 %) keine Blutungsepisoden, 58 von 101 Patienten (57 %) keine Blutungsepisoden in Gelenken und 58 von 101 Patienten (57 %) keine spontanen Blutungsepisoden. Alle Patienten im Bedarfs-Arm hatten eine Blutungsepisode, darunter eine Episode mit Gelenkblutung oder spontaner Blutung.

#### *Behandlung von Blutungsepisoden*

In der Per-Protokoll-Population wurden insgesamt 518 Blutungsepisoden mit ADYNOVI behandelt. Davon traten 361 Blutungsepisoden (n = 17 Patienten) im Bedarfs-Arm und 157 (n = 61 Patienten) im Prophylaxe-Arm auf. Die mediane Dosis pro Infusion zur Behandlung aller Blutungsepisoden in der

Per-Protokoll-Population betrug 32,0 (Quartilabstand [IQR]: 21,5) I.E. pro kg. Insgesamt wurden 95,9 % aller Blutungsepisoden mit 1 bis 2 Infusionen kontrolliert und 85,5 % mit nur 1 Infusion. Von den 518 Blutungsepisoden wurde bei 96,1 % die Reaktion auf die Behandlung mit ADYNOVI als hervorragend (vollständige Schmerzlinderung und Wegfall objektiver Blutungsanzeichen nach einer einzigen Infusion) oder gut (deutliche Schmerzlinderung und/oder Besserung der Blutungsanzeichen nach einer einzigen Infusion) eingestuft.

#### *Kinder und Jugendliche < 12 Jahren*

In der pädiatrischen Studie wurden insgesamt 66 zuvor behandelte Patienten (PTPs) mit schwerer Hämophilie A behandelt (32 Patienten < 6 Jahren und 34 Patienten zwischen 6 und < 12 Jahren). Das Dosierungsschema der prophylaktischen Behandlung war 40 bis 60 I.E./kg ADYNOVI zweimal wöchentlich. Die mittlere Dosis (SA) betrug 54,3 (6,3) I.E./kg und die mittlere Häufigkeit der Infusionen pro Woche war 1,87. Die mediane gesamte ABR betrug 2,0 (IQR: 3,9) bei den 65 Patienten in der Per-Protokoll-Population, und der Medianwert der ABR für spontane Blutungsepisoden und Gelenkblutungsepisoden war jeweils 0 (IQR: 1,9). Im Prophylaxe-Arm hatten 24 von 65 Patienten (37 %) keine Blutungsepisoden, 47 von 65 Patienten (72 %) keine Blutungsepisoden in Gelenken und 43 von 65 Patienten (66 %) keine spontanen Blutungsepisoden.

Von den 70 Blutungsepisoden, die während der pädiatrischen Studie beobachtet wurden, wurden 82,9 % mit 1 Infusion und 91,4 % mit 1 oder 2 Infusionen kontrolliert. Von den 70 Blutungsepisoden wurde bei 63 (90,0 %) die Blutungskontrolle als hervorragend (vollständige Schmerzlinderung und Wegfall objektiver Blutungsanzeichen nach einer einzigen Infusion) oder gut (deutliche Schmerzlinderung und/oder Besserung der Blutungsanzeichen nach einer einzigen Infusion) eingestuft.

#### *Perioperative Versorgung (chirurgische Prophylaxe)*

In der chirurgischen Studie wurden bei 15 Patienten insgesamt 11 größere operative Eingriffe und weitere 4 kleinere Eingriffe durchgeführt und beurteilt. Bei den größeren Eingriffen lag die präoperative Anfangsdosis zwischen 36 I.E./kg und 109 I.E./kg (Medianwert: 68 I.E./kg) und die postoperative Gesamtdosis zwischen 186 I.E./kg und 808 I.E./kg (Medianwert: 320 I.E./kg). Die mediane Gesamtdosis betrug bei den größeren Eingriffen 380 I.E./kg (Bereich: 249–907 I.E./kg) und bei den kleineren Eingriffen 100 I.E./kg (Bereich: 76–131 I.E./kg).

Die perioperative hämostatische Wirksamkeit wurde bei allen 15 Eingriffen (11 größere, 4 kleinere) als hervorragend (Blutverlust geringer als oder gleich dem, der bei der gleichen Art von Eingriff bei einem Patienten ohne Hämophilie zu erwarten wäre, und der Patient benötigte weniger oder gleich viele Blutkomponenten für Transfusionen, wie es bei einer nicht hämophilen Population zu erwarten wäre) eingestuft. Der mediane (IQR) beobachtete intraoperative Blutverlust (n = 10) betrug 10,0 (45,0) ml verglichen mit dem vorhergesagten durchschnittlichen Blutverlust (n = 11) von 50,0 (144,0) ml bei größeren Eingriffen.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für ADYNOVI eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung des kongenitalen Faktor-VIII-Mangels gewährt. Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Pharmakokinetik (PK) von ADYNOVI wurde in einer Crossover-Studie mit Octocog alfa an 26 Patienten (18 Erwachsene und 8 Jugendliche) und 22 Patienten (16 Erwachsene und 6 Jugendliche) nach 6 Monaten Behandlung mit ADYNOVI untersucht. Die Faktor-VIII-Aktivität im Plasma wurde mithilfe des Einstufen-Gerinnungstests und des chromogenen Tests bestimmt.

ADYNOVI hat im Vergleich zum rekombinanten humanen Gerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa) bei Jugendlichen und Erwachsenen eine um das 1,4-Fache bis 1,5-Fache verlängerte Halbwertszeit, gemessen mit dem Einstufen-Gerinnungstest bzw. dem chromogenen Test. Eine Vergrößerung der AUC und eine Verringerung der Clearance im Vergleich zum Ausgangsmolekül Octocog alfa wurden

ebenfalls beobachtet. Die inkrementelle Recovery war bei beiden Wirkstoffen vergleichbar. Die Veränderung der PK-Parameter war bei Erwachsenen und Jugendlichen sowohl bei Bestimmung mittels Einstufen-Gerinnungstest als auch mittels chromogenem Test ähnlich.

#### Pharmakokinetik bei Kindern und Jugendlichen

Es sind pharmakokinetische Parameter von 39 Patienten unter 18 Jahren (Intent-to-Treat-Analyse) verfügbar, davon waren 14 Kleinkinder (2 bis unter 6 Jahren), 17 größere Kinder (6 bis unter 12 Jahren) und 8 Jugendliche (12 bis unter 18 Jahren). Die Verlängerung der Halbwertszeit bei der pädiatrischen Population betrug sowohl bei Bestimmung mittels Einstufen-Gerinnungstest als auch mittels chromogenem Test das 1,3-Fache bis 1,5-Fache. Die mittlere Clearance (auf Basis des Körpergewichts) von ADYNOVI war höher, und die mittlere Halbwertszeit war bei Kindern unter 12 Jahren kürzer als bei Erwachsenen. Bei Kindern unter 12 Jahren könnte eine höhere Dosis erforderlich sein, siehe Abschnitt 4.2.

**Tabelle 3: Pharmakokinetische Parameter, ermittelt mit dem chromogenen Test (Arithmetischer Mittelwert  $\pm$  SA)**

PK-Parameter	ADYNOVI Erwachsene (ab 18 Jahren) n = 18 Dosis: 45 $\pm$ 5 I.E./kg	ADYNOVI Jugendliche (12 bis < 18 Jahre) n = 8 Dosis: 45 $\pm$ 5 I.E./kg	ADYNOVI Kinder (6 bis < 12 Jahre) n = 17 Dosis: 50 $\pm$ 10 I.E./kg	ADYNOVI Kinder (< 6 Jahre) n = 14 Dosis: 50 $\pm$ 10 I.E./kg
Design	Individuelle PK mit kompletter Probenahme <sup>a</sup>		Populations-PK mit reduzierter Probenahme <sup>b</sup>	
Terminale Halbwertszeit (h)	15,01 $\pm$ 3,89	13,80 $\pm$ 4,01	11,93 $\pm$ 2,58	12,99 $\pm$ 8,75
MRT (h)	19,70 $\pm$ 5,05	17,73 $\pm$ 5,44	17,24 $\pm$ 3,73	18,74 $\pm$ 12,60
CL (ml/[kg·h]) <sup>d</sup>	2,16 $\pm$ 0,75	2,58 $\pm$ 0,84	2,80 $\pm$ 0,67	3,49 $\pm$ 1,21
Inkrementelle Recovery ([I.E./dl]/[I.E./kg])	2,87 $\pm$ 0,61	2,34 $\pm$ 0,62	n. z. <sup>c</sup> (2,19 $\pm$ 0,40)	n. z. <sup>c</sup> (1,90 $\pm$ 0,27)
AUC <sub>0-Inf</sub> (I.E.·h/dl)	2589 $\pm$ 848	1900 $\pm$ 841	2259 $\pm$ 514	2190 $\pm$ 1593
V <sub>ss</sub> (dl/kg)	0,40 $\pm$ 0,09	0,54 $\pm$ 0,22	0,46 $\pm$ 0,04	0,54 $\pm$ 0,03
C <sub>max</sub> (I.E./dl)	145 $\pm$ 29	117 $\pm$ 28	n. z. <sup>c</sup> (130 $\pm$ 24)	n. z. <sup>c</sup> (117 $\pm$ 16)

Abkürzungen: C<sub>max</sub>: maximal beobachtete Aktivität; AUC: Fläche unter der Kurve; MRT: mittlere Verweildauer; CL: Clearance; V<sub>ss</sub>: körperrgewichtsbereinigtes Verteilungsvolumen im Steady-State

<sup>a</sup> Individuelle PK mit 12 nach der Infusion entnommenen Proben.

<sup>b</sup> Populations-PK-Modell mit drei nach der Infusion entnommenen Proben nach einem randomisierten Probenahmeplan.

<sup>c</sup> n. z., nicht zutreffend, weil die inkrementelle Recovery und C<sub>max</sub> bei Kindern per individueller PK bestimmt wurden. Durch individuelle PK bestimmte Ergebnisse für inkrementelle Recovery und C<sub>max</sub> stehen in Klammern.

<sup>d</sup> Der Clearance-Wert von 12,18 ml/(kg·h) für den Patienten 122001 in der Altersgruppe 12 bis < 18 Jahre wurde nicht in die Analyse der Clearance aufgenommen.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In der Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Cynomolgus-Affen zeigten zwei Tiere aus der Gruppe der mittleren Dosis (350 I.E./kg) eine Vakuolisierung in der Niere. Die Vakuolisierung heilte nach 2 Wochen nicht ab. Die Relevanz für den Menschen der in der präklinischen Studie beobachteten Vakuolisierung in der Niere ist nicht bekannt.



Nicht-klinische Daten sind auf eine Exposition von 1 Monat begrenzt und es wurden keine Studien mit Jungtieren mit ADYNOVI durchgeführt. Daher war es nicht möglich, für die chronische Anwendung von ADYNOVI in der pädiatrischen Population relevante Schlüsse bezüglich des potenziellen Risikos einer PEG-Akkumulation in verschiedenen Geweben/Organen zu ziehen. Mit ADYNOVI wurden keine Studien zur Genotoxizität, zum kanzerogenen Potenzial oder zur Reproduktionstoxizität durchgeführt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Pulver

Mannitol  
Trehalosedihydrat  
Histidin  
Glutathion  
Natriumchlorid  
Calciumchlorid-Dihydrat  
Tris(hydroxymethyl)-aminomethan  
Polysorbat 80

#### Lösungsmittel

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

#### Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre.

Das Arzneimittel kann vor dem Öffnen bis zu 3 Monate bei Raumtemperatur (maximal 30 °C) gelagert werden. Das Ende der 3-monatigen Lagerung bei Raumtemperatur sollte auf dem Umkarton vermerkt werden. Dieses Datum darf nicht nach dem auf dem Umkarton aufgedruckten Verfallsdatum liegen. Nach Ablauf dieser Frist darf das Arzneimittel nicht erneut im Kühlschrank gelagert werden, sondern muss verwendet oder entsorgt werden.

#### Nach Rekonstitution

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung ist für 3 Stunden bei einer Temperatur bis zu 30 °C belegt. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das rekonstituierte Arzneimittel sofort verwendet werden, außer die Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wird die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet, liegen die Lagerungsdauer und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders. Nicht im Kühlschrank aufbewahren.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

ADYNOVI mit BAXJECT II Hi-Flow-Gerät: Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

ADYNOVI im BAXJECT III-System: Die versiegelte Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Mit einem Chlorbutylgummistopfen verschlossene Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit 250 I.E., 500 I.E. oder 1000 I.E. Pulver.

Mit einem Chlorbutylgummistopfen verschlossene Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit 2 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke.

Das Arzneimittel wird in einer der folgenden Kombinationen bereitgestellt:

- ADYNOVI mit BAXJECT II Hi-Flow-Gerät: Jede Packung enthält eine Durchstechflasche mit Pulver, eine Durchstechflasche mit Lösungsmittel und ein Gerät für die Rekonstitution (BAXJECT II Hi-Flow).
- ADYNOVI im BAXJECT III-System: Jede Packung enthält ein gebrauchsfertiges BAXJECT III-System in einer versiegelten Blisterpackung, an dem die Pulverdurchstechflasche und die Lösungsmitteldurchstechflasche bereits zur Rekonstitution vormontiert sind).

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

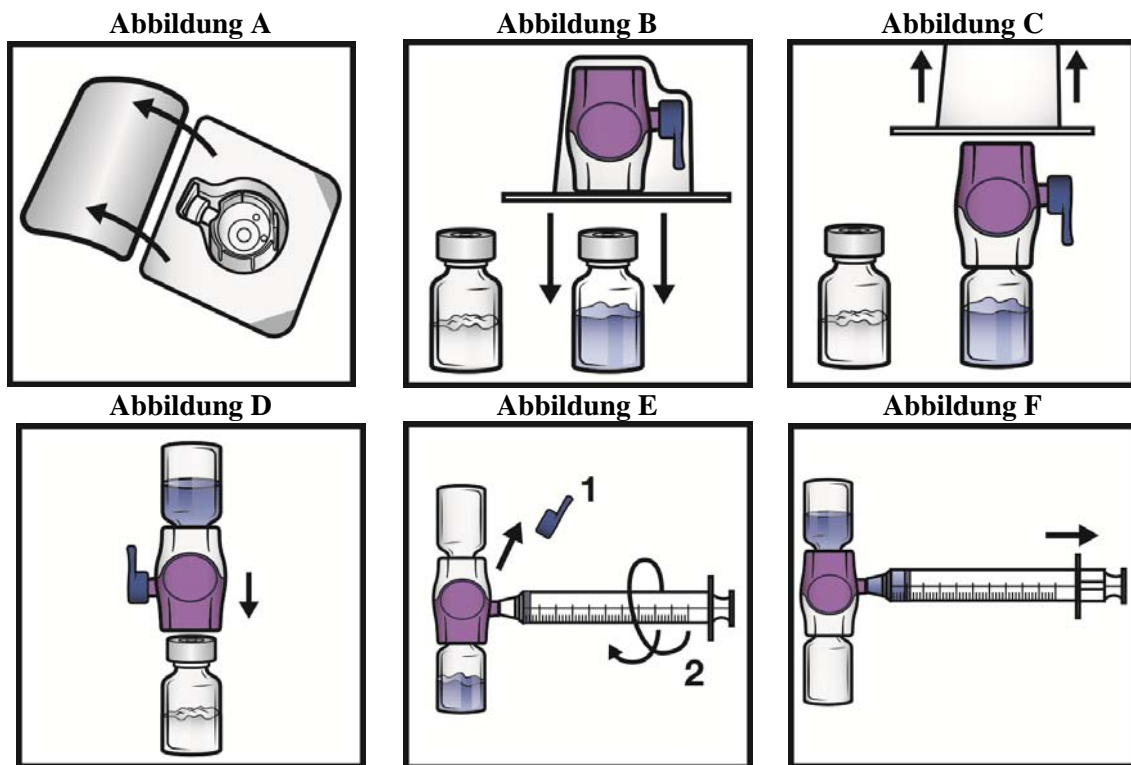
Das rekonstituierte Arzneimittel sollte vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüft werden. Die Lösung sollte klar oder leicht opaleszierend sein. Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen aufweisen, dürfen nicht verwendet werden.

Nach der Rekonstitution hat die Lösung einen pH-Wert von 6,7 bis 7,3. Die Osmolalität ist  $\geq 380$  mOsmol/kg.

### Vorbereitung und Rekonstitution mit dem BAXJECT II Hi-Flow-Gerät:

Zur Rekonstitution ausschließlich die in der Packung vorhandene Durchstechflasche mit Lösungsmittel und das Rekonstitutionsgerät verwenden.

1. Die Rekonstitution muss unter aseptischen Bedingungen (sauber und keimarm) auf einer flachen Arbeitsfläche erfolgen.
2. Die Durchstechflaschen mit Pulver und Lösungsmittel vor Verwendung Raumtemperatur (zwischen 15 °C und 25 °C) erreichen lassen.
3. Kunststoffkappen von den Durchstechflaschen mit Pulver und Lösungsmittel entfernen.
4. Vor der Verwendung die Gummistopfen mit einem Alkoholtupfer reinigen und trocknen lassen.
5. Die Verpackung des BAXJECT II Hi-Flow-Geräts durch Abziehen des Verschlusses öffnen, ohne dabei den Packungsinhalt zu berühren (Abbildung A). Das Gerät nicht aus der Verpackung nehmen.
6. Die Packung umdrehen. Durch gerades Herunterdrücken den durchsichtigen Kunststoffdorn vollständig durch den Stopfen der Lösungsmitteldurchstechflasche stechen (Abbildung B).
7. Die BAXJECT II Hi-Flow-Packung an der Kante greifen und vom Gerät abziehen (Abbildung C). Die blaue Kappe nicht vom BAXJECT II Hi-Flow-Gerät entfernen. Den freiliegenden violetten Kunststoffdorn nicht berühren.
8. Das System umdrehen, so dass die Lösungsmitteldurchstechflasche oben ist. Durch gerades Herunterdrücken den violetten Kunststoffdorn schnell vollständig durch den Stopfen der Pulverdurchstechflasche stechen (Abbildung D). Durch den Unterdruck wird das Lösungsmittel in die Pulverdurchstechflasche gezogen.
9. Den Behälter leicht schwenken, bis das Pulver vollständig gelöst ist. Das Arzneimittel nach der Rekonstitution nicht im Kühlschrank lagern.



### Anwendung

- Rekonstituierte Lösung vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüfen.
  - Das Aussehen der rekonstituierten Lösung ist klar und farblos.
  - Nicht verwenden, wenn Partikel oder Verfärbungen vorhanden sind.
- Lösung unverzüglich oder innerhalb von 3 Stunden nach Rekonstitution verwenden.

### Anwendungsschritte:

1. Die blaue Kappe vom BAXJECT II Hi-Flow-Gerät entfernen (Abbildung E). **Keine Luft in die Spritze ziehen.** Die Spritze mit dem BAXJECT II Hi-Flow-Gerät verbinden. Die Verwendung einer Spritze mit Luer-Lock wird empfohlen.
2. Das System umdrehen (jetzt ist die Durchstechflasche mit dem Pulver oben). Die rekonstituierte Lösung durch langsames Zurückziehen des Kolbens in die Spritze aufziehen (Abbildung F).
3. Die Spritze entfernen, eine geeignete Nadel anbringen und das Arzneimittel intravenös injizieren. Wenn ein Patient mehr als eine Durchstechflasche ADYNOVI erhalten soll, kann der Inhalt mehrerer Durchstechflaschen in derselben Spritze aufgezogen werden.  
Zur Rekonstitution mit dem Lösungsmittel ist für jede Durchstechflasche ADYNOVI ein separates BAXJECT II Hi-Flow-Gerät erforderlich.
4. Die Verabreichung sollte maximal 5 Minuten dauern (maximale Infusionsrate 10 ml/min).

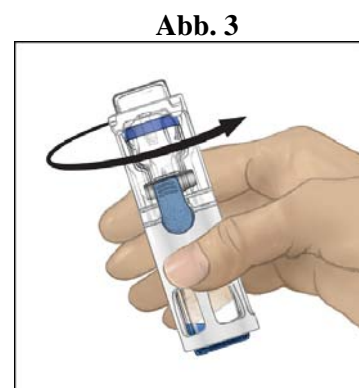
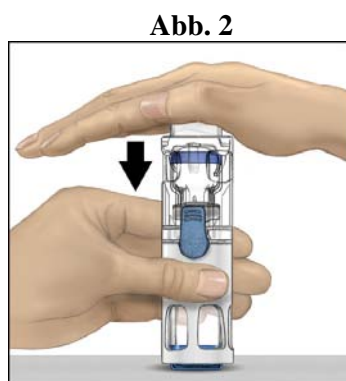
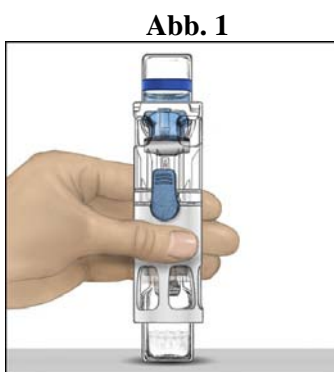
Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von ADYNOVI den Namen und die Chargennummer des Arzneimittels zu notieren. Auf der Durchstechflasche mit dem Pulver befinden sich abziehbare Etiketten.

### Rekonstitution mit dem BAXJECT III-System

Nicht verwenden, wenn der Verschluss auf der Blisterpackung nicht vollständig versiegelt ist.

1. Wenn das Produkt noch in einem Kühlschrank gelagert ist, die versiegelte Blisterpackung (enthält Pulver- und Lösungsmitteldurchstechflasche mit bereits angebrachtem Rekonstitutionsgerät) aus dem Kühlschrank nehmen und Raumtemperatur erreichen lassen (zwischen 15 °C und 25 °C).
2. Hände sorgfältig mit Seife und warmem Wasser waschen.

3. Die ADYNOVI-Blisterpackung durch Abziehen des Verschlusses öffnen. Das BAXJECT III-System aus der Blisterpackung nehmen.
4. Die Einheit auf eine ebene Fläche stellen, so dass die Durchstechflasche mit dem Pulver unten und die Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel oben ist (Abbildung 1). Die Lösungsmitteldurchstechflasche ist mit einem blauen Streifen gekennzeichnet. Die blaue Kappe nicht entfernen, bis dies in einem späteren Schritt verlangt wird.
5. Die Pulverdurchstechflasche im BAXJECT III-System mit einer Hand festhalten und mit der anderen Hand die Lösungsmitteldurchstechflasche fest nach unten drücken, bis das System vollständig zusammengedrückt ist und das Lösungsmittel nach unten in die Pulverdurchstechflasche fließt (Abbildung 2). Das System nicht neigen, bis der Transfer abgeschlossen ist.
6. Überprüfen, ob das Lösungsmittel vollständig durchgeflossen ist. Den Behälter leicht schwenken, bis das Pulver vollständig gelöst ist (Abbildung 3). Das Pulver muss vollständig gelöst sein, da sonst nicht die gesamte rekonstituierte Lösung durch den Gerätefilter gelangt. Das Produkt löst sich schnell auf (in der Regel in weniger als 1 Minute). Nach der Rekonstitution sollte die Lösung klar, farblos und frei von Partikeln sein.



### Anwendung

- Rekonstituierte Lösung vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüfen.
  - Das Aussehen der rekonstituierten Lösung ist klar und farblos.
  - Nicht verwenden, wenn Partikel oder Verfärbungen vorhanden sind.
- Lösung unverzüglich oder innerhalb von 3 Stunden nach Rekonstitution verwenden.

### Anwendungsschritte:

1. Die blaue Schutzkappe vom BAXJECT III-System entfernen. **Keine Luft in die Spritze ziehen.** Die Spritze mit dem BAXJECT III-System verbinden. Die Verwendung einer Spritze mit Luer-Lock wird empfohlen.
2. Das System umdrehen (jetzt ist die Durchstechflasche mit dem Pulver oben). Die rekonstituierte Lösung durch langsames Zurückziehen des Kolbens in die Spritze ziehen.
3. Die Spritze entfernen, eine geeignete Nadel anbringen und das Arzneimittel intravenös injizieren. Wenn ein Patient mehr als eine Durchstechflasche ADYNOVI erhalten soll, kann der Inhalt mehrerer Durchstechflaschen in derselben Spritze aufgezogen werden.
4. Die Verabreichung sollte maximal 5 Minuten dauern (maximale Infusionsrate 10 ml/min).

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von ADYNOVI den Namen und die Chargennummer des Arzneimittels zu notieren. Auf der Blisterpackung befinden sich abziehbare Etiketten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestraße 67  
A-1221 Wien  
Österreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

Baxalta US Inc  
1700 Rancho Conejo Boulevard  
Thousand Oaks  
California  
CA-91320  
VEREINIGTE STAATEN

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Verschreibungspflichtig.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): Um die potenziellen Wirkung einer PEG-Akkumulation im Plexus chorioideus des Gehirns und anderen Geweben/Organen zu untersuchen, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung durchführen und die Ergebnisse gemäß dem vereinbarten Protokoll einreichen.	Q1-2029



**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON (BAXJECT II HI-FLOW-GERÄT)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADYNOVI 250 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Rurioctocog alfa pegol (pegylierter rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

#### 2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche: 250 I.E. Rurioctocog alfa pegol, 50 I.E./ml nach Rekonstitution

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Trehalosedihydrat, Histidin, Glutathion, Natriumchlorid, Calciumchloriddihydrat, Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, Polysorbat 80

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Durchstechflasche mit 5 ml Lösungsmittel, 1 BAXJECT II Hi-Flow-Gerät.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution  
Nur zum einmaligen Gebrauch.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verw. bis:

Die rekonstituierte Lösung innerhalb von 3 Stunden verbrauchen.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.  
Nicht einfrieren.

Ende der 3-Monate-Aufbewahrungsfrist bei Zimmertemperatur:

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Wien  
Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/17/1247/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

ADYNOVI 250

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit eindeutiger Kennung enthalten.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

< PC:  
SN:  
NN: ]>

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM PULVER(BAXJECT II HI-FLOW-GERÄT)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

ADYNOVI 250 I.E./5 ml Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung

Rurioctocog alfa pegol  
IV

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Nur zum einmaligen Gebrauch.

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

250 I.E.

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON (BAXJECT II HI-FLOW-GERÄT)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADYNOVI 500 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Rurioctocog alfa pegol (pegylierter rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

#### 2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche: 500 I.E. Rurioctocog alfa pegol, 100 I.E./ml nach Rekonstitution

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Trehalosedihydrat, Histidin, Glutathion, Natriumchlorid, Calciumchloriddihydrat, Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, Polysorbat 80

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Durchstechflasche mit 5 ml Lösungsmittel, 1 BAXJECT II Hi-Flow-Gerät.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution  
Nur zum einmaligen Gebrauch.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verw. bis:

Die rekonstituierte Lösung innerhalb von 3 Stunden verbrauchen.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.  
Nicht einfrieren.

Ende der 3-Monate-Aufbewahrungsfrist bei Zimmertemperatur:

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Wien  
Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/17/1247/007

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

ADYNOVI 500

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit eindeutiger Kennung enthalten.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

< PC:  
SN:  
NN: ]>

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM PULVER(BAXJECT II HI-FLOW-GERÄT)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

ADYNOVI 500 I.E./5 ml Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung

Rurioctocog alfa pegol  
IV

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Nur zum einmaligen Gebrauch.

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

500 I.E.

**6. WEITERE ANGABEN**



## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON (BAXJECT II HI-FLOW-GERÄT)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADYNOVI 1000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Rurioctocog alfa pegol (pegylierter rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

#### 2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche: 1000 I.E. Rurioctocog alfa pegol, 200 I.E./ml nach Rekonstitution

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Trehalosedihydrat, Histidin, Glutathion, Natriumchlorid, Calciumchloriddihydrat, Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, Polysorbat 80

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Durchstechflasche mit 5 ml Lösungsmittel, 1 BAXJECT II Hi-Flow-Gerät.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution  
Nur zum einmaligen Gebrauch.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verw. bis:

Die rekonstituierte Lösung innerhalb von 3 Stunden verbrauchen.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.  
Nicht einfrieren.

Ende der 3-Monate-Aufbewahrungsfrist bei Zimmertemperatur:

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Wien  
Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/17/1247/011

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

ADYNOVI 1000

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit eindeutiger Kennung enthalten.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

< PC:  
SN:  
NN: ]>

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM PULVER(BAXJECT II HI-FLOW-GERÄT)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

ADYNOVI 1000 I.E./5 ml Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung

Rurioctocog alfa pegol  
IV

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Nur zum einmaligen Gebrauch.

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1000 I.E.

**6. WEITERE ANGABEN**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON (BAXJECT II HI-FLOW-GERÄT)**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ADYNOVI 2000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Rurioctocog alfa pegol (pegylierter rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

1 Durchstechflasche: 2000 I.E. Rurioctocog alfa pegol, 400 I.E./ml nach Rekonstitution

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Trehalosedihydrat, Histidin, Glutathion, Natriumchlorid, Calciumchloriddihydrat, Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, Polysorbat 80

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

**Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**

1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Durchstechflasche mit 5 ml Lösungsmittel, 1 BAXJECT II Hi-Flow-Gerät.

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution  
Nur zum einmaligen Gebrauch.  
Packungsbeilage beachten.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

#### **8. VERFALLDATUM**

verw. bis:

Die rekonstituierte Lösung innerhalb von 3 Stunden verbrauchen.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.  
Nicht einfrieren.

Ende der 3-Monate-Aufbewahrungsfrist bei Zimmertemperatur:

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Wien  
Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/17/1247/013

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

ADYNOVI 2000

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit eindeutiger Kennung enthalten.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

< PC:  
SN:  
NN: ]>

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM PULVER(BAXJECT II HI-FLOW-GERÄT)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

ADYNOVI 2000 I.E./5 ml Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung

Rurioctocog alfa pegol  
IV

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Nur zum einmaligen Gebrauch.

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

2000 I.E.

**6. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL  
(BAXJECT II HI-FLOW-GERÄT)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON (BAXJECT III-SYSTEM)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADYNOVI 250 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Rurioctocog alfa pegol (pegylierter rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

#### 2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche: 250 I.E. Rurioctocog alfa pegol, 50 I.E./ml nach Rekonstitution

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Trehalosedihydrat, Histidin, Glutathion, Natriumchlorid, Calciumchloriddihydrat, Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, Polysorbat 80

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Durchstechflasche mit 5 ml Lösungsmittel, vormontiert in BAXJECT III-System.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution  
Nur zum einmaligen Gebrauch.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verw. bis:

Die rekonstituierte Lösung innerhalb von 3 Stunden verbrauchen.



**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.  
Nicht einfrieren.

Ende der 3-Monate-Aufbewahrungsfrist bei Zimmertemperatur:

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Wien  
Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/17/1247/004

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

ADYNOVI 250

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit eindeutiger Kennung enthalten.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

< PC:  
SN:  
NN:>

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERETIKETT (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ADYNOVI 250 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Rurioctocog alfa pegol

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Baxalta Innovations GmbH

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution

Die rekonstituierte Lösung innerhalb von 3 Stunden verbrauchen.

Nicht verwenden, wenn die Packung geöffnet oder beschädigt ist.

Durchstechflaschen mit Pulver und Lösungsmittel, vormontiert in BAXJECT III-System.

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**ETIKETT DER EINHEIT (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ADYNOVI 250

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Baxalta Innovations GmbH

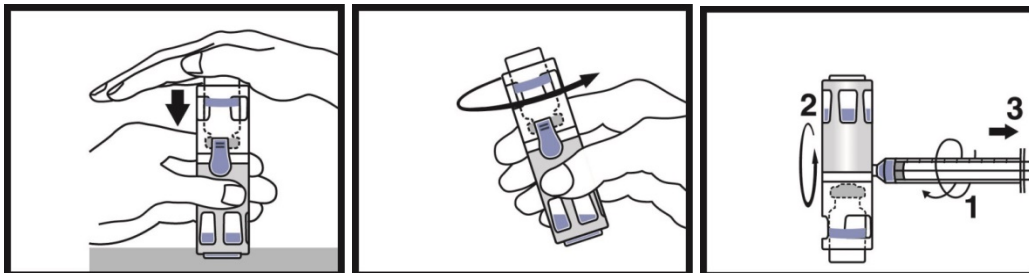
**3. VERFALLDATUM**

verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**



**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

ADYNOVI 250

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON (BAXJECT III-SYSTEM)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADYNOVI 500 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Rurioctocog alfa pegol (pegylierter rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

#### 2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche: 500 I.E. Rurioctocog alfa pegol, 100 I.E./ml nach Rekonstitution

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Trehalosedihydrat, Histidin, Glutathion, Natriumchlorid, Calciumchloriddihydrat, Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, Polysorbat 80

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Durchstechflasche mit 5 ml Lösungsmittel, vormontiert in BAXJECT III-System.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution  
Nur zum einmaligen Gebrauch.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verw. bis:

Die rekonstituierte Lösung innerhalb von 3 Stunden verbrauchen.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.  
Nicht einfrieren.

Ende der 3-Monate-Aufbewahrungsfrist bei Zimmertemperatur:

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Wien  
Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/17/1247/008

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

ADYNOVI 500

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit eindeutiger Kennung enthalten.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

< PC:  
SN:  
NN:>

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERETIKETT (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ADYNOVI 500 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Rurioctocog alfa pegol

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Baxalta Innovations GmbH

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution

Die rekonstituierte Lösung innerhalb von 3 Stunden verbrauchen.

Nicht verwenden, wenn die Packung geöffnet oder beschädigt ist.

Durchstechflaschen mit Pulver und Lösungsmittel, vormontiert in BAXJECT III-System.

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**ETIKETT DER EINHEIT (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ADYNOVI 500

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Baxalta Innovations GmbH

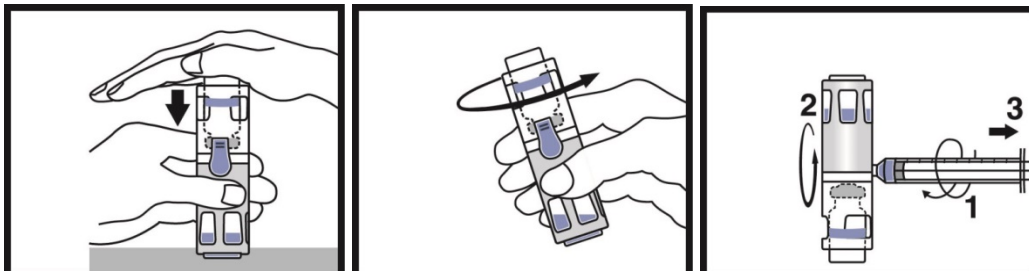
**3. VERFALLDATUM**

verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**





**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

ADYNOVI 500

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON (BAXJECT III-SYSTEM)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADYNOVI 1000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Rurioctocog alfa pegol (pegylierter rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

#### 2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche: 1000 I.E. Rurioctocog alfa pegol, 200 I.E./ml nach Rekonstitution

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Trehalosedihydrat, Histidin, Glutathion, Natriumchlorid, Calciumchloriddihydrat, Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, Polysorbat 80

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Durchstechflasche mit 5 ml Lösungsmittel, vormontiert in BAXJECT III-System.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution  
Nur zum einmaligen Gebrauch.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verw. bis:

Die rekonstituierte Lösung innerhalb von 3 Stunden verbrauchen.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.  
Nicht einfrieren.

Ende der 3-Monate-Aufbewahrungsfrist bei Zimmertemperatur:

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Wien  
Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/17/1247/012

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

ADYNOVI 1000

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit eindeutiger Kennung enthalten.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

< PC:  
SN:  
NN:>

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERETIKETT (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ADYNOVI 1000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Rurioctocog alfa pegol

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Baxalta Innovations GmbH

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution  
Die rekonstituierte Lösung innerhalb von 3 Stunden verbrauchen.  
Nicht verwenden, wenn die Packung geöffnet oder beschädigt ist.  
Durchstechflaschen mit Pulver und Lösungsmittel, vormontiert in BAXJECT III-System.

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**ETIKETT DER EINHEIT (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ADYNOVI 1000

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Baxalta Innovations GmbH

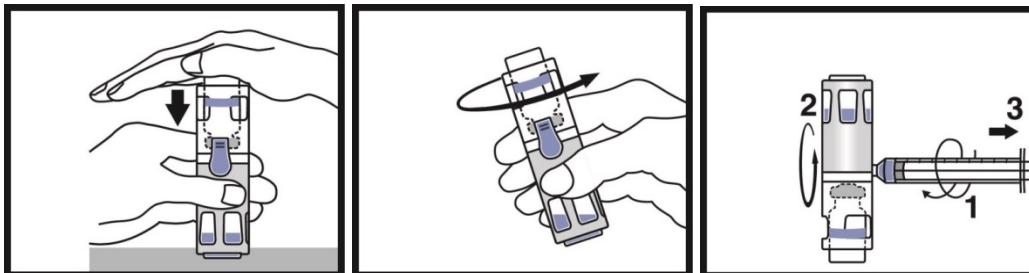
**3. VERFALLDATUM**

verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**



**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

ADYNOVI 1000

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON (BAXJECT III-SYSTEM)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADYNOVI 2000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Rurioctocog alfa pegol (pegylierter rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

#### 2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche: 2000 I.E. Rurioctocog alfa pegol, 400 I.E./ml nach Rekonstitution

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Trehalosedihydrat, Histidin, Glutathion, Natriumchlorid, Calciumchloriddihydrat, Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, Polysorbat 80

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Durchstechflasche mit 5 ml Lösungsmittel, vormontiert in BAXJECT III-System.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution  
Nur zum einmaligen Gebrauch.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verw. bis:

Die rekonstituierte Lösung innerhalb von 3 Stunden verbrauchen.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.  
Nicht einfrieren.

Ende der 3-Monate-Aufbewahrungsfrist bei Zimmertemperatur:

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Wien  
Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/17/1247/014

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

ADYNOVI 2000

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit eindeutiger Kennung enthalten.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

< PC:  
SN:  
NN:>



**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERETIKETT (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ADYNOVI 2000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Rurioctocog alfa pegol

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Baxalta Innovations GmbH

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution  
Die rekonstituierte Lösung innerhalb von 3 Stunden verbrauchen.  
Nicht verwenden, wenn die Packung geöffnet oder beschädigt ist.  
Durchstechflaschen mit Pulver und Lösungsmittel, vormontiert in BAXJECT III-System.

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**ETIKETT DER EINHEIT (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ADYNOVI 2000

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Baxalta Innovations GmbH

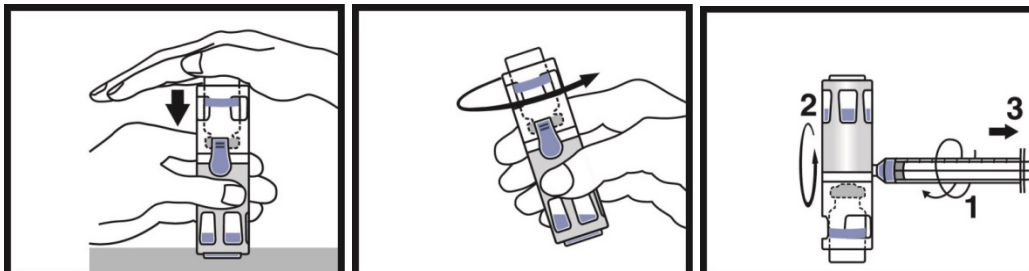
**3. VERFALLDATUM**

verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**



**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

ADYNOVI 2000

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

**6. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON (BAXJECT II HI-FLOW-GERÄT)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADYNOVI 250 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Rurioctocog alfa pegol (pegylierter rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

#### 2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche: 250 I.E. Rurioctocog alfa pegol, 125 I.E./ml nach Rekonstitution

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Trehalosedihydrat, Histidin, Glutathion, Natriumchlorid, Calciumchloriddihydrat, Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, Polysorbat 80

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Durchstechflasche mit 2 ml Lösungsmittel, 1 BAXJECT II Hi-Flow-Gerät.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution  
Nur zum einmaligen Gebrauch.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verw. bis:

Die rekonstituierte Lösung innerhalb von 3 Stunden verbrauchen.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.  
Nicht einfrieren.

Ende der 3-Monate-Aufbewahrungsfrist bei Zimmertemperatur:

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Wien  
Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/17/1247/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

ADYNOVI 250

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit eindeutiger Kennung enthalten.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

< PC:  
SN:  
NN:>

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM PULVER(BAXJECT II HI-FLOW-GERÄT)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

ADYNOVI 250 I.E./2 ml Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung

Rurioctocog alfa pegol  
IV

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Nur zum einmaligen Gebrauch.

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

250 I.E.

**6. WEITERE ANGABEN**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **UMKARTON (BAXJECT II HI-FLOW-GERÄT)**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ADYNOVI 500 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Rurioctocog alfa pegol (pegylierter rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

1 Durchstechflasche: 500 I.E. Rurioctocog alfa pegol, 250 I.E./ml nach Rekonstitution

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Trehalosedihydrat, Histidin, Glutathion, Natriumchlorid, Calciumchloriddihydrat, Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, Polysorbat 80

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

**Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**

1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Durchstechflasche mit 2 ml Lösungsmittel, 1 BAXJECT II Hi-Flow-Gerät.

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution  
Nur zum einmaligen Gebrauch.  
Packungsbeilage beachten.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

#### **8. VERFALLDATUM**

verw. bis:

Die rekonstituierte Lösung innerhalb von 3 Stunden verbrauchen.



**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.  
Nicht einfrieren.

Ende der 3-Monate-Aufbewahrungsfrist bei Zimmertemperatur:

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Wien  
Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/17/1247/005

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

ADYNOVI 500

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit eindeutiger Kennung enthalten.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

< PC:  
SN:  
NN:>

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM PULVER(BAXJECT II HI-FLOW-GERÄT)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

ADYNOVI 500 I.E./2 ml Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung

Rurioctocog alfa pegol  
IV

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Nur zum einmaligen Gebrauch.

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

500 I.E.

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON (BAXJECT II HI-FLOW-GERÄT)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADYNOVI 1000 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Rurioctocog alfa pegol (pegylierter rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

#### 2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche: 1000 I.E. Rurioctocog alfa pegol, 500 I.E./ml nach Rekonstitution

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Trehalosedihydrat, Histidin, Glutathion, Natriumchlorid, Calciumchloriddihydrat, Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, Polysorbat 80

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Durchstechflasche mit 2 ml Lösungsmittel, 1 BAXJECT II Hi-Flow-Gerät.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution  
Nur zum einmaligen Gebrauch.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verw. bis:

Die rekonstituierte Lösung innerhalb von 3 Stunden verbrauchen.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.  
Nicht einfrieren.

Ende der 3-Monate-Aufbewahrungsfrist bei Zimmertemperatur:

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Wien  
Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/17/1247/009

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

ADYNOVI 1000

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit eindeutiger Kennung enthalten.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

< PC:  
SN:  
NN:>

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM PULVER(BAXJECT II HI-FLOW-GERÄT)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

ADYNOVI 1000 I.E./2 ml Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung

Rurioctocog alfa pegol  
IV

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Nur zum einmaligen Gebrauch.

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1000 I.E.

**6. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL  
(BAXJECT II HI-FLOW-GERÄT)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

2 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON (BAXJECT III-SYSTEM)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADYNOVI 250 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Rurioctocog alfa pegol (pegylierter rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

#### 2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche: 250 I.E. Rurioctocog alfa pegol, 125 I.E./ml nach Rekonstitution

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Trehalosedihydrat, Histidin, Glutathion, Natriumchlorid, Calciumchloriddihydrat, Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, Polysorbat 80

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Durchstechflasche mit 2 ml Lösungsmittel, vormontiert in BAXJECT III-System.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution  
Nur zum einmaligen Gebrauch.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verw. bis:

Die rekonstituierte Lösung innerhalb von 3 Stunden verbrauchen.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.  
Nicht einfrieren.

Ende der 3-Monate-Aufbewahrungsfrist bei Zimmertemperatur:

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Wien  
Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/17/1247/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

ADYNOVI 250

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit eindeutiger Kennung enthalten.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

< PC:  
SN:  
NN:>



**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERETIKETT (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ADYNOVI 250 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Rurioctocog alfa pegol

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Baxalta Innovations GmbH

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution

Die rekonstituierte Lösung innerhalb von 3 Stunden verbrauchen.

Nicht verwenden, wenn die Packung geöffnet oder beschädigt ist.

Durchstechflaschen mit Pulver und Lösungsmittel, vormontiert in BAXJECT III-System.

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**ETIKETT DER EINHEIT (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ADYNOVI 250

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Baxalta Innovations GmbH

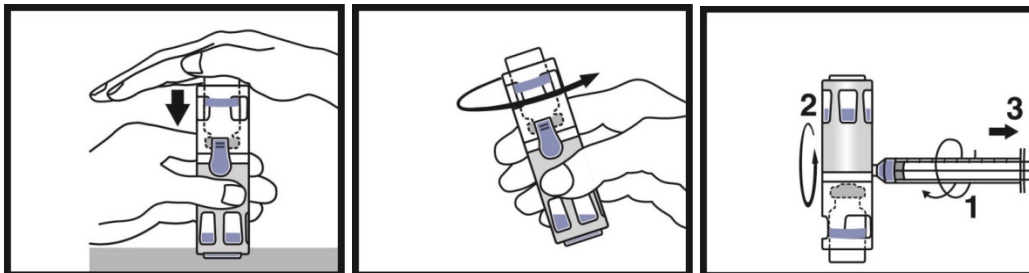
**3. VERFALLDATUM**

verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**



**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

ADYNOVI 250

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON (BAXJECT III-SYSTEM)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADYNOVI 500 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Rurioctocog alfa pegol (pegylierter rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

#### 2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche: 500 I.E. Rurioctocog alfa pegol, 250 I.E./ml nach Rekonstitution

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Trehalosedihydrat, Histidin, Glutathion, Natriumchlorid, Calciumchloriddihydrat, Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, Polysorbat 80

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Durchstechflasche mit 2 ml Lösungsmittel, vormontiert in BAXJECT III-System.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution  
Nur zum einmaligen Gebrauch.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verw. bis:

Die rekonstituierte Lösung innerhalb von 3 Stunden verbrauchen.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.  
Nicht einfrieren.

Ende der 3-Monate-Aufbewahrungsfrist bei Zimmertemperatur:

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Wien  
Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/17/1247/006

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

ADYNOVI 500

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit eindeutiger Kennung enthalten.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

< PC:  
SN:  
NN:>

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERETIKETT (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ADYNOVI 500 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Rurioctocog alfa pegol

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Baxalta Innovations GmbH

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution

Die rekonstituierte Lösung innerhalb von 3 Stunden verbrauchen.

Nicht verwenden, wenn die Packung geöffnet oder beschädigt ist.

Durchstechflaschen mit Pulver und Lösungsmittel, vormontiert in BAXJECT III-System.

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**ETIKETT DER EINHEIT (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ADYNOVI 500

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Baxalta Innovations GmbH

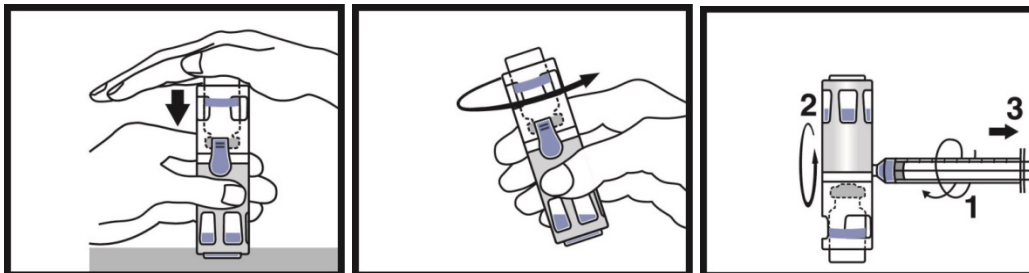
**3. VERFALLDATUM**

verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**



**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

ADYNOVI 500

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

**6. WEITERE ANGABEN**



## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON (BAXJECT III-SYSTEM)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADYNOVI 1000 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Rurioctocog alfa pegol (pegylierter rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

#### 2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche: 1000 I.E. Rurioctocog alfa pegol, 500 I.E./ml nach Rekonstitution

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Trehalosedihydrat, Histidin, Glutathion, Natriumchlorid, Calciumchloriddihydrat, Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, Polysorbat 80

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Durchstechflasche mit 2 ml Lösungsmittel, vormontiert in BAXJECT III-System.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution  
Nur zum einmaligen Gebrauch.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verw. bis:

Die rekonstituierte Lösung innerhalb von 3 Stunden verbrauchen.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.  
Nicht einfrieren.

Ende der 3-Monate-Aufbewahrungsfrist bei Zimmertemperatur:

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Baxalta Innovations GmbH  
A-1221 Wien  
Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/17/1247/010

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

ADYNOVI 1000

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit eindeutiger Kennung enthalten.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

< PC:  
SN:  
NN:>

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERETIKETT (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ADYNOVI 1000 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Rurioctocog alfa pegol

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Baxalta Innovations GmbH

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution

Die rekonstituierte Lösung innerhalb von 3 Stunden verbrauchen.

Nicht verwenden, wenn die Packung geöffnet oder beschädigt ist.

Durchstechflaschen mit Pulver und Lösungsmittel, vormontiert in BAXJECT III-System.

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**ETIKETT DER EINHEIT (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ADYNOVI 1000

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Baxalta Innovations GmbH

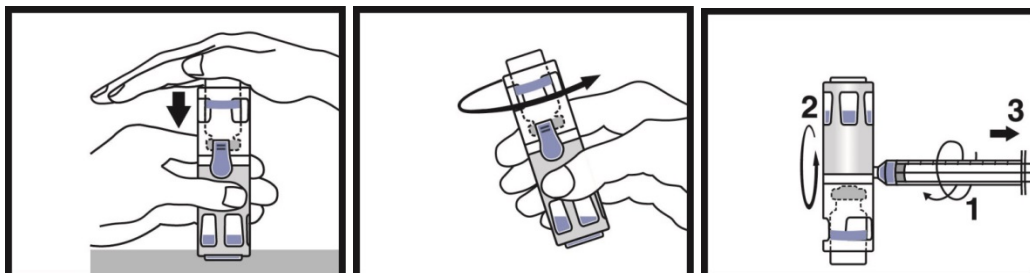
**3. VERFALLDATUM**

verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**



**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM PULVER (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

ADYNOVI 1000

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

**6. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL (BAXJECT III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

**ADYNOVI 250 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**  
**ADYNOVI 500 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**  
**ADYNOVI 1000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**  
**ADYNOVI 2000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**

Rurioctocog alfa pegol (pegylierter rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie ihn nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ADYNOVI und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ADYNOVI beachten?
3. Wie ist ADYNOVI anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ADYNOVI aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist ADYNOVI und wofür wird es angewendet?

ADYNOVI enthält den arzneilich wirksamen Bestandteil Rurioctocog alfa pegol, pegylierten Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen. Der Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen wurde verändert, um seine Wirkungsdauer zu verlängern. Der Faktor VIII ist notwendig, damit das Blut gerinnen kann und Blutungen gestoppt werden. Bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor-VIII-Mangel) fehlt dieser Faktor oder funktioniert nicht richtig.

ADYNOVI wird zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungen bei Patienten im Alter ab 12 Jahren mit Hämophilie A (einer erblichen Blutgerinnungsstörung, die durch Mangel an Faktor VIII bedingt ist) eingesetzt.

#### 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ADYNOVI beachten?

**ADYNOVI darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Rurioctocog alfa pegol, Octocog alfa oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Maus- oder Hamstereiweiße sind.

Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie ADYNOVI anwenden.



Es besteht ein geringes Risiko, dass Sie eine anaphylaktische Reaktion (eine schwere, plötzliche allergische Reaktion) gegen ADYNOVI entwickeln. Sie sollten über die frühen Anzeichen einer allergischen Reaktion wie Ausschlag, Quaddelbildung, allgemeiner (generalisierter) Juckreiz, Anschwellen von Lippen und Zunge, Atembeschwerden, pfeifendes Atmen (Giemen), Engegefühl in der Brust, allgemeines Unwohlsein und Schwindelgefühl informiert sein. Dabei könnte es sich um die frühen Symptome eines anaphylaktischen Schocks handeln; zusätzliche Symptome können extremes Schwindelgefühl, Bewusstseinsverlust und extreme Atembeschwerden sein.

Wenn eines dieser Symptome auftritt, brechen Sie die Injektion sofort ab und kontaktieren Sie Ihren Arzt. Heftige Symptome, einschließlich Atembeschwerden und (Beinahe-)Ohnmacht, erfordern eine sofortige Notfallbehandlung.

Wenn Sie an einer Herzkrankheit leiden, informieren Sie bitte Ihren Arzt darüber, weil dann ein erhöhtes Risiko für Komplikationen im Zusammenhang mit der Blutgerinnung (Koagulation) besteht.

#### *Patienten, die neutralisierende Antikörper gegen Faktor VIII entwickeln*

Die Bildung von Inhibitoren (Antikörpern) ist eine bekannte Komplikation, die während der Behandlung mit allen Arzneimitteln mit Faktor VIII auftreten kann. Diese Inhibitoren, insbesondere in hohen Konzentrationen, verhindern eine ordnungsgemäße Wirkung des Arzneimittels. Sie oder Ihr Kind werden sorgfältig auf das Entstehen dieser Inhibitoren überwacht. Falls Ihre Blutungen bzw. die Ihres Kindes mit ADYNOVI nicht kontrolliert werden können, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.

#### *Katheterbedingte Komplikationen*

Falls Sie einen zentralvenösen Zugang benötigen, muss das Risiko entsprechender Komplikationen wie lokaler Infektionen, Bakterien im Blut und Katheterthrombose beachtet werden.

#### **Kinder und Jugendliche**

ADYNOVI darf nur bei Jugendlichen und Erwachsenen (ab 12 Jahren) angewendet werden. Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten auch für Jugendliche.

#### **Anwendung von ADYNOVI zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Hämophilie A tritt bei Frauen nur selten auf. Daher liegen keine Erfahrungen in Bezug auf die Anwendung von ADYNOVI während der Schwangerschaft und der Stillzeit vor.

#### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

ADYNOVI hat keinen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### **ADYNOVI enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält 0,45 mmol (10 mg) Natrium pro Durchstechflasche. Dies sollte bei Personen, die eine natriumarme/kochsalzarme Diät einhalten, berücksichtigt werden.

### **3. Wie ist ADYNOVI anzuwenden?**

Die Behandlung mit ADYNOVI wird von einem in der Behandlung von Hämophilie-A-Patienten erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht.

Ihr Arzt wird Ihre ADYNOVI-Dosis in Abhängigkeit von Ihrem Gesundheitszustand und Ihrem Körpergewicht berechnen. Die Dosis hängt außerdem davon ab, ob das Arzneimittel vorbeugend oder

zur Behandlung einer Blutung gegeben wird. Die Häufigkeit der Anwendung hängt davon ab, wie gut ADYNOVI bei Ihnen wirkt. Normalerweise ist die Ersatztherapie mit ADYNOVI eine lebenslange Behandlung.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Wenden Sie sich bei Fragen an das medizinische Fachpersonal.

#### Vorbeugung von Blutungen

Die übliche Dosis von ADYNOVI beträgt jeweils 40 bis 50 I.E. pro kg Körpergewicht 2-mal pro Woche.

#### Behandlung von Blutungen

Die Dosis ADYNOVI wird aus Ihrem Körpergewicht und den angestrebten Faktor-VIII-Spiegeln im Blut errechnet. Der erforderliche Faktor-VIII-Spiegel hängt vom Schweregrad und dem Ort der Blutung ab.

Wenn Sie glauben, dass die Wirkung von ADYNOVI unzureichend ist, sprechen Sie mit Ihrem Arzt. Ihr Arzt wird geeignete Labortests anordnen, um Ihren Faktor-VIII-Wert zu überprüfen. Dies ist besonders vor größeren operativen Eingriffen wichtig.

#### **Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

ADYNOVI darf nur bei Jugendlichen und Erwachsenen (ab 12 Jahren) angewendet werden. Die Dosis wird bei Jugendlichen ebenfalls beruhend auf dem Körpergewicht berechnet und es handelt sich um die gleiche Dosis wie bei Erwachsenen.

#### **Wie ist ADYNOVI anzuwenden?**

ADYNOVI wird normalerweise vom Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal in eine Vene (intravenös) verabreicht. Auch Sie selbst können sich oder eine andere Person kann Ihnen ADYNOVI als Injektion verabreichen, aber nur nach entsprechendem Training. Eine detaillierte Anleitung zur Selbstverabreichung finden Sie am Ende dieser Packungsbeilage.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von ADYNOVI angewendet haben, als Sie sollten**

Wenden Sie ADYNOVI immer genau nach Anweisung des Arztes an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Wenn Sie mehr ADYNOVI injiziert haben als empfohlen, informieren Sie schnellstmöglich Ihren Arzt.

#### **Wenn Sie die Anwendung von ADYNOVI vergessen haben**

Injizieren Sie nicht die doppelte Dosis, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Injizieren Sie die nächste Dosis wie geplant und setzen Sie die Verabreichung wie von Ihrem Arzt verschrieben fort.

#### **Wenn Sie die Anwendung von ADYNOVI abbrechen**

Beenden Sie die Anwendung von ADYNOVI nicht, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn **schwere, plötzliche allergische Reaktionen** (Anaphylaxie) auftreten, muss die Injektion **sofort abgebrochen werden**. Sie müssen **sofort Ihren Arzt kontaktieren**, wenn Sie eines der folgenden frühen Symptome einer allergischen Reaktion beobachten:

- Ausschlag, Nesselausschlag, Quaddelbildung, Juckreiz am ganzen Körper,
- Anschwellen von Lippen und Zunge,

- Atembeschwerden, pfeifendes Atmen, Engegefühl in der Brust,
- allgemeines Unwohlsein,
- Schwindelgefühl und Verlust des Bewusstseins.

Schwere Symptome, einschließlich Atemnot und (Beinahe-)Ohnmacht, erfordern eine sofortige Notfallbehandlung.

Bei Patienten, die bereits mit Faktor VIII behandelt wurden (mehr als 150 Behandlungstage) können gelegentlich (bei weniger als 1 von 100 Patienten) Inhibitor-Antikörper (siehe Abschnitt 2) auftreten. Wenn dies passiert, können Ihre Arzneimittel möglicherweise nicht mehr richtig wirken, und es kann zu unstillbaren Blutungen kommen. Wenn dies eintritt, sollten Sie sofort Ihren Arzt kontaktieren.

**Häufige Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)  
Kopfschmerz, Übelkeit, Durchfall, Ausschlag

**Gelegentliche Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)  
Hitzewallungen (Flush), allergische Reaktion (Überempfindlichkeit)  
Faktor-VIII-Inhibitoren (bei Patienten, die bereits mit Faktor VIII behandelt wurden (mehr als 150 Behandlungstage))

#### **Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern**

Es sind Nebenwirkungen derselben Häufigkeit, Art und Schwere zu erwarten wie bei Erwachsenen.

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **5. Wie ist ADYNOVI aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der Laufzeit kann die Pulverdurchstechflasche einmalig für einen Zeitraum von maximal 3 Monaten bei Raumtemperatur (bis 30 °C) gelagert werden. In diesem Fall läuft dieses Arzneimittel am Ende dieses 3-Monate-Zeitraums oder aber an dem auf der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatum ab, wobei jeweils der frühere Zeitpunkt maßgeblich ist. Bitte vermerken Sie das Ende der 3-monatigen Raumtemperaturlagerung auf dem Umkarton. Das Arzneimittel darf nach der Lagerung bei Raumtemperatur nicht wieder gekühlt gelagert werden. Nach dem Auflösen nicht im Kühlschrank lagern.

Nachdem das Pulver vollständig gelöst ist, muss das Arzneimittel innerhalb von 3 Stunden verwendet werden.

Das Arzneimittel ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendete Lösung ist sachgemäß zu entsorgen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was ADYNOVI enthält**

- Der Wirkstoff ist: Rurioctocog alfa pegol (mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellter, pegylierter Gerinnungsfaktor VIII vom Menschen). Jede Pulverdurchstechflasche enthält nominal 250, 500, 1000 oder 2000 I.E. Rurioctocog alfa pegol.
- Die Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel enthält 5 ml sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol, Trehalosedihydrat, Histidin, Glutathion, Natriumchlorid, Calciumchloriddihydrat, Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, Polysorbat 80 und sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke. ADYNOVI enthält Natrium, siehe Abschnitt 2.

### **Wie ADYNOVI aussieht und Inhalt der Packung**

ADYNOVI wird als Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung geliefert. Das Pulver ist ein weißes bis gelbliches, krümeliges Pulver. Das Lösungsmittel ist eine klare und farblose Lösung. Nach der Rekonstitution ist die Lösung klar, farblos und frei von Fremdpartikeln.

Jede Packung enthält eine Durchstechflasche mit Pulver, eine Durchstechflasche mit Lösungsmittel und ein Gerät für die Rekonstitution (BAXJECT II Hi-Flow).

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestraße 67  
A-1221 Wien  
Tel: +44(0)1256 894 959  
E-Mail: medinfoEMEA@shire.com

### **Hersteller**

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

### **Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

---

### **Hinweise zur Auflösung und Verabreichung**

Zur Herstellung der Lösung ausschließlich das beigepackte Lösungsmittel und das Rekonstitutionsgerät verwenden, die in jeder Packung ADYNOVI vorhanden sind. Das Pulver darf nicht mit anderen Arzneimitteln oder Lösungsmitteln gemischt oder mit anderen Rekonstitutionsgeräten verwendet werden.

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von ADYNOVI den Namen und die Chargennummer des Arzneimittels zu notieren. Auf der Durchstechflasche mit dem Pulver befinden sich abziehbare Etiketten.

### Hinweise zur Herstellung der Lösung

- Nicht nach dem auf den Etiketten und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum verwenden.
  - Nicht verwenden, wenn das BAXJECT II Hi-Flow-Gerät, seine sterile Barriere oder seine Verpackung beschädigt sind oder Zeichen von Verderb aufweisen.
1. Die Rekonstitution muss unter aseptischen Bedingungen (sauber und keimarm) auf einer flachen Arbeitsfläche erfolgen.
  2. Die Durchstechflaschen mit Pulver und Lösungsmittel vor Verwendung Raumtemperatur (zwischen 15 °C und 25 °C) erreichen lassen.
  3. Kunststoffkappen von den Durchstechflaschen mit Pulver und Lösungsmittel entfernen.
  4. Vor der Verwendung die Gummistopfen mit einem Alkoholtupfer reinigen und trocknen lassen.
  5. Die Verpackung des BAXJECT II Hi-Flow-Geräts durch Abziehen des Verschlusses öffnen, ohne dabei den Packungsinhalt zu berühren (Abbildung A). Das Gerät nicht aus der Verpackung nehmen.
  6. Die Packung umdrehen. Durch gerades Herunterdrücken den durchsichtigen Kunststoffdorn vollständig durch den Stopfen der Lösungsmitteldurchstechflasche stechen (Abbildung B).
  7. Die BAXJECT II Hi-Flow-Packung an der Kante greifen und vom Gerät abziehen (Abbildung C). Die blaue Kappe nicht vom BAXJECT II Hi-Flow-Gerät entfernen. Den freiliegenden violetten Kunststoffdorn nicht berühren.
  8. Das System umdrehen, so dass die Lösungsmitteldurchstechflasche oben ist. Durch gerades Herunterdrücken den violetten Kunststoffdorn schnell vollständig durch den Stopfen der Pulverdurchstechflasche stechen (Abbildung D). Durch den Unterdruck wird das Lösungsmittel in die Pulverdurchstechflasche gezogen.
  9. Den Behälter leicht schwenken, bis das Pulver vollständig gelöst ist. Das Arzneimittel nach der Rekonstitution nicht im Kühlschrank lagern.

Abbildung A

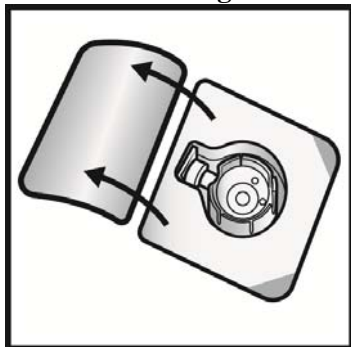


Abbildung B

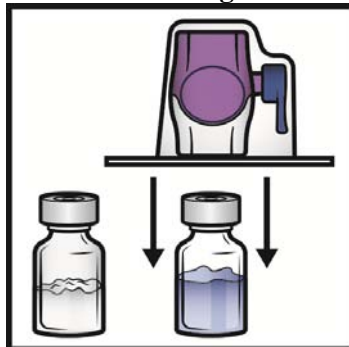


Abbildung C

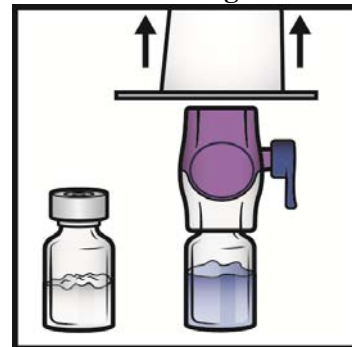


Abbildung D

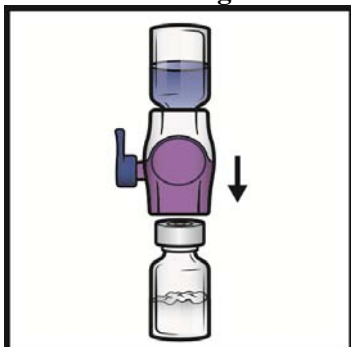


Abbildung E

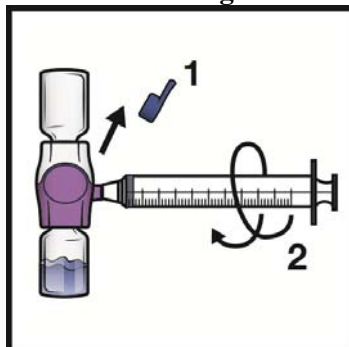
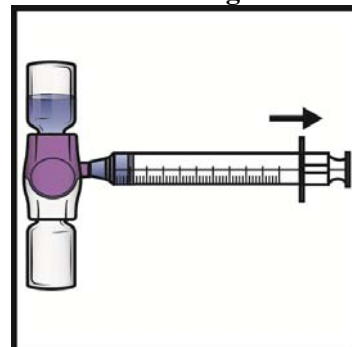


Abbildung F



### Hinweise zur Injektion

#### Wichtiger Hinweis:

- Überprüfen Sie die gebrauchsfertige Lösung vor der Anwendung auf sichtbare Partikel und Verfärbungen (die Lösung sollte klar, farblos und frei von Partikeln sein).

ADYNOVI darf nur verwendet werden, wenn die Lösung klar und das Pulver vollständig gelöst ist.

1. Die blaue Kappe vom BAXJECT II Hi-Flow-Gerät entfernen (Abbildung E). **Keine Luft in die Spritze ziehen.** Die Spritze mit dem BAXJECT II Hi-Flow-Gerät verbinden. Die Verwendung einer Spritze mit Luer-Lock wird empfohlen.
2. Das System umdrehen (jetzt ist die Durchstechflasche mit dem Pulver oben). Die rekonstituierte Lösung durch langsames Zurückziehen des Kolbens in die Spritze aufziehen (Abbildung F).
3. Die Spritze entfernen, eine geeignete Nadel anbringen und das Arzneimittel intravenös injizieren. Wenn ein Patient mehr als eine Durchstechflasche ADYNOVI erhalten soll, kann der Inhalt mehrerer Durchstechflaschen in derselben Spritze aufgezogen werden.  
Zur Rekonstitution mit dem Lösungsmittel ist für jede Durchstechflasche ADYNOVI ein separates BAXJECT II Hi-Flow-Gerät erforderlich.
4. Die Verabreichung sollte maximal 5 Minuten dauern (maximale Infusionsrate 10 ml/min).
5. Nicht verwendete Lösung ist sachgemäß zu entsorgen.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

#### Bedarfsbehandlung

Bei den folgenden hämorrhagischen Ereignissen darf die Faktor-VIII-Aktivität im entsprechenden Zeitraum nicht unter die angegebenen Plasmaspiegel (in % der Norm oder I.E./dl) abfallen. Die folgende Tabelle enthält Richtwerte für die Dosierung bei Blutungen und chirurgischen Eingriffen.

<b>Tabelle 1</b> Richtwerte für die Dosierung bei Blutungen und operativen Eingriffen		
<b>Grad der Blutung/Art des chirurgischen Eingriffs</b>	<b>Erforderlicher Faktor-VIII-Spiegel (% oder I.E./dl)</b>	<b>Häufigkeit der Dosierung (Stunden)/Dauer der Behandlung (Tage)</b>
<b>Blutung</b>		
Gelenkblutung im Frühstadium, Muskelblutungen oder Blutungen im Mund	20 – 40	Injektion alle 12 bis 24 Stunden wiederholen. Mindestens 1 Tag, bis die Blutung (angezeigt durch Schmerzen) zum Stehen gekommen ist oder Wundheilung erreicht ist.
Ausgeprägtere Gelenk- oder Muskelblutungen oder Hämatome	30 – 60	Injektion alle 12 bis 24 Stunden für 3 bis 4 Tage oder länger wiederholen, bis die Schmerzen und die akute Beeinträchtigung beseitigt sind.
Lebensbedrohliche Blutungen	60 – 100	Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis die Gefahr vorüber ist.
<b>Chirurgische Eingriffe</b>		
<i>Kleinere Eingriffe</i> einschließlich Zahnextraktion	30 – 60	Alle 24 Stunden (12 bis 24 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren), mindestens 1 Tag, bis Wundheilung erreicht ist.
<i>Größere Eingriffe</i>	80 – 100  (prä- und postoperativ)	Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen (6 bis 24 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren), bis ausreichende Wundheilung erreicht ist, dann Therapie für mindestens weitere 7 Tage zur Aufrechterhaltung einer Faktor-VIII-Aktivität von 30 % bis 60 % (I.E./dl) fortsetzen.

### Prophylaxe

Zur Langzeitprophylaxe beträgt die empfohlene Dosis 40 bis 50 I.E. ADYNOVI pro kg Körpergewicht zweimal wöchentlich im Abstand von 3 bis 4 Tagen. Dosisanpassungen und die Häufigkeit der Verabreichung können auf Grundlage der erzielten FVIII-Spiegel und der individuellen Blutungsneigung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2).

### Kinder und Jugendliche

Die Dosierung bei Bedarfsbehandlung von Kindern und Jugendlichen (12 bis 18 Jahren) ist dieselbe wie für Erwachsene. Die prophylaktische Behandlung von Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren ist dieselbe wie für Erwachsene. Die Langzeit-Sicherheit von ADYNOVI bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Dosisanpassungen und die Häufigkeit der Verabreichung können auf Grundlage der erzielten FVIII-Spiegel und der individuellen Blutungsneigung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2).

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

**ADYNOVI 250 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**  
**ADYNOVI 500 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**  
**ADYNOVI 1000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**  
**ADYNOVI 2000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**

Rurioctocog alfa pegol (pegylierter rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie ihn nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ADYNOVI und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ADYNOVI beachten?
3. Wie ist ADYNOVI anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ADYNOVI aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist ADYNOVI und wofür wird es angewendet?

ADYNOVI enthält den arzneilich wirksamen Bestandteil Rurioctocog alfa pegol, pegylierten Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen. Der Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen wurde verändert, um seine Wirkungsdauer zu verlängern. Der Faktor VIII ist notwendig, damit das Blut gerinnen kann und Blutungen gestoppt werden. Bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor-VIII-Mangel) fehlt dieser Faktor oder funktioniert nicht richtig.

ADYNOVI wird zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungen bei Patienten im Alter ab 12 Jahren mit Hämophilie A (einer erblichen Blutgerinnungsstörung, die durch Mangel an Faktor VIII bedingt ist) eingesetzt.

#### 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ADYNOVI beachten?

**ADYNOVI darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Rurioctocog alfa pegol, Octocog alfa oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Maus- oder Hamstereiweiße sind.

Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.



## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie ADYNOVI anwenden.

Es besteht ein geringes Risiko, dass Sie eine anaphylaktische Reaktion (eine schwere, plötzliche allergische Reaktion) gegen ADYNOVI entwickeln. Sie sollten über die frühen Anzeichen einer allergischen Reaktion wie Ausschlag, Quaddelbildung, allgemeiner (generalisierter) Juckreiz, Anschwellen von Lippen und Zunge, Atembeschwerden, pfeifendes Atmen (Giemen), Engegefühl in der Brust, allgemeines Unwohlsein und Schwindelgefühl informiert sein. Dabei könnte es sich um die frühen Symptome eines anaphylaktischen Schocks handeln; zusätzliche Symptome können extremes Schwindelgefühl, Bewusstseinsverlust und extreme Atembeschwerden sein.

Wenn eines dieser Symptome auftritt, brechen Sie die Injektion sofort ab und kontaktieren Sie Ihren Arzt. Heftige Symptome, einschließlich Atembeschwerden und (Beinahe-)Ohnmacht, erfordern eine sofortige Notfallbehandlung.

Wenn Sie an einer Herzkrankheit leiden, informieren Sie bitte Ihren Arzt darüber, weil dann ein erhöhtes Risiko für Komplikationen im Zusammenhang mit der Blutgerinnung (Koagulation) besteht.

### *Patienten, die neutralisierende Antikörper gegen Faktor VIII entwickeln*

Die Bildung von Inhibitoren (Antikörpern) ist eine bekannte Komplikation, die während der Behandlung mit allen Arzneimitteln mit Faktor VIII auftreten kann. Diese Inhibitoren, insbesondere in hohen Konzentrationen, verhindern eine ordnungsgemäße Wirkung des Arzneimittels. Sie oder Ihr Kind werden sorgfältig auf das Entstehen dieser Inhibitoren überwacht. Falls Ihre Blutungen bzw. die Ihres Kindes mit ADYNOVI nicht kontrolliert werden können, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.

### *Katheterbedingte Komplikationen*

Falls Sie einen zentralvenösen Zugang benötigen, muss das Risiko entsprechender Komplikationen wie lokaler Infektionen, Bakterien im Blut und Katheterthrombose beachtet werden.

## **Kinder und Jugendliche**

ADYNOVI darf nur bei Jugendlichen und Erwachsenen (ab 12 Jahren) angewendet werden. Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten auch für Jugendliche.

## **Anwendung von ADYNOVI zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Hämophilie A tritt bei Frauen nur selten auf. Daher liegen keine Erfahrungen in Bezug auf die Anwendung von ADYNOVI während der Schwangerschaft und der Stillzeit vor.

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

ADYNOVI hat keinen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## **ADYNOVI enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält 0,45 mmol (10 mg) Natrium pro Durchstechflasche. Dies sollte bei Personen, die eine natriumarme/kochsalzarme Diät einhalten, berücksichtigt werden.

## **3. Wie ist ADYNOVI anzuwenden?**

Die Behandlung mit ADYNOVI wird von einem in der Behandlung von Hämophilie-A-Patienten erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht.

Ihr Arzt wird Ihre ADYNOVI-Dosis in Abhängigkeit von Ihrem Gesundheitszustand und Ihrem Körpergewicht berechnen. Die Dosis hängt außerdem davon ab, ob das Arzneimittel vorbeugend oder zur Behandlung einer Blutung gegeben wird. Die Häufigkeit der Anwendung hängt davon ab, wie gut ADYNOVI bei Ihnen wirkt. Normalerweise ist die Ersatztherapie mit ADYNOVI eine lebenslange Behandlung.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Wenden Sie sich bei Fragen an das medizinische Fachpersonal.

#### Vorbeugung von Blutungen

Die übliche Dosis von ADYNOVI beträgt jeweils 40 bis 50 I.E. pro kg Körpergewicht 2-mal pro Woche.

#### Behandlung von Blutungen

Die Dosis ADYNOVI wird aus Ihrem Körpergewicht und den angestrebten Faktor-VIII-Spiegeln im Blut errechnet. Der erforderliche Faktor-VIII-Spiegel hängt vom Schweregrad und dem Ort der Blutung ab.

Wenn Sie glauben, dass die Wirkung von ADYNOVI unzureichend ist, sprechen Sie mit Ihrem Arzt. Ihr Arzt wird geeignete Labortests anordnen, um Ihren Faktor-VIII-Wert zu überprüfen. Dies ist besonders vor größeren operativen Eingriffen wichtig.

#### **Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

ADYNOVI darf nur bei Jugendlichen und Erwachsenen (ab 12 Jahren) angewendet werden. Die Dosis wird bei Jugendlichen ebenfalls beruhend auf dem Körpergewicht berechnet und es handelt sich um die gleiche Dosis wie bei Erwachsenen.

#### **Wie ist ADYNOVI anzuwenden?**

ADYNOVI wird normalerweise vom Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal in eine Vene (intravenös) verabreicht. Auch Sie selbst können sich oder eine andere Person kann Ihnen ADYNOVI als Injektion verabreichen, aber nur nach entsprechendem Training. Eine detaillierte Anleitung zur Selbstverabreichung finden Sie am Ende dieser Packungsbeilage.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von ADYNOVI angewendet haben, als Sie sollten**

Wenden Sie ADYNOVI immer genau nach Anweisung des Arztes an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Wenn Sie mehr ADYNOVI injiziert haben als empfohlen, informieren Sie schnellstmöglich Ihren Arzt.

#### **Wenn Sie die Anwendung von ADYNOVI vergessen haben**

Injizieren Sie nicht die doppelte Dosis, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Injizieren Sie die nächste Dosis wie geplant und setzen Sie die Verabreichung wie von Ihrem Arzt verschrieben fort.

#### **Wenn Sie die Anwendung von ADYNOVI abbrechen**

Beenden Sie die Anwendung von ADYNOVI nicht, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn **schwere, plötzliche allergische Reaktionen** (Anaphylaxie) auftreten, muss die Injektion **sofort abgebrochen werden**. Sie müssen **sofort Ihren Arzt kontaktieren**, wenn Sie eines der folgenden frühen Symptome einer allergischen Reaktion beobachten:

- Ausschlag, Nesselausschlag, Quaddelbildung, Juckreiz am ganzen Körper,
- Anschwellen von Lippen und Zunge,
- Atembeschwerden, pfeifendes Atmen, Engegefühl in der Brust,
- allgemeines Unwohlsein,
- Schwindelgefühl und Verlust des Bewusstseins.

Schwere Symptome, einschließlich Atemnot und (Beinahe-)Ohnmacht, erfordern eine sofortige Notfallbehandlung.

Bei Patienten, die bereits mit Faktor VIII behandelt wurden (mehr als 150 Behandlungstage) können gelegentlich (bei weniger als 1 von 100 Patienten) Inhibitor-Antikörper (siehe Abschnitt 2) auftreten. Wenn dies passiert, können Ihre Arzneimittel möglicherweise nicht mehr richtig wirken, und es kann zu unstillbaren Blutungen kommen. Wenn dies eintritt, sollten Sie sofort Ihren Arzt kontaktieren.

**Häufige Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)  
Kopfschmerz, Übelkeit, Durchfall, Ausschlag

**Gelegentliche Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)  
Hitzewallungen (Flush), allergische Reaktion (Überempfindlichkeit)  
Faktor-VIII-Inhibitoren (bei Patienten, die bereits mit Faktor VIII behandelt wurden (mehr als 150 Behandlungstage))

#### **Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern**

Es sind Nebenwirkungen derselben Häufigkeit, Art und Schwere zu erwarten wie bei Erwachsenen.

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das **in Anhang V** aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist ADYNOVI aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der Laufzeit kann die Pulverdurchstechflasche einmalig für einen Zeitraum von maximal 3 Monaten bei Raumtemperatur (bis 30 °C) gelagert werden. In diesem Fall läuft dieses Arzneimittel am Ende dieses 3-Monate-Zeitraums oder aber an dem auf der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatum ab, wobei jeweils der frühere Zeitpunkt maßgeblich ist. Bitte vermerken Sie das Ende der 3-monatigen Raumtemperaturlagerung auf dem Umkarton. Das Arzneimittel darf nach der Lagerung bei Raumtemperatur nicht wieder gekühlt gelagert werden. Nach dem Auflösen nicht im Kühlschrank lagern.

Nachdem das Pulver vollständig gelöst ist, muss das Arzneimittel innerhalb von 3 Stunden verwendet werden.

Das Arzneimittel ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendete Lösung ist sachgemäß zu entsorgen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was ADYNOVI enthält**

- Der Wirkstoff ist: Rurioctocog alfa pegol (mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellter, pegylierter Gerinnungsfaktor VIII vom Menschen). Jede Pulverdurchstechflasche enthält nominal 250, 500, 1000 oder 2000 I.E. Rurioctocog alfa pegol.
- Die Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel enthält 5 ml sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol, Trehalosedihydrat, Histidin, Glutathion, Natriumchlorid, Calciumchloriddihydrat, Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, Polysorbat 80 und sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke. ADYNOVI enthält Natrium, siehe Abschnitt 2.

### **Wie ADYNOVI aussieht und Inhalt der Packung**

ADYNOVI wird als Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung geliefert. Das Pulver ist ein weißes bis gelbliches, krümeliges Pulver. Das Lösungsmittel ist eine klare und farblose Lösung. Nach der Rekonstitution ist die Lösung klar, farblos und frei von Fremdpartikeln.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestraße 67  
A-1221 Wien  
Tel: +44(0)1256 894 959  
E-Mail: medinfoEMEA@shire.com

### **Hersteller**

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

### **Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

---

### **Hinweise zur Auflösung und Verabreichung**

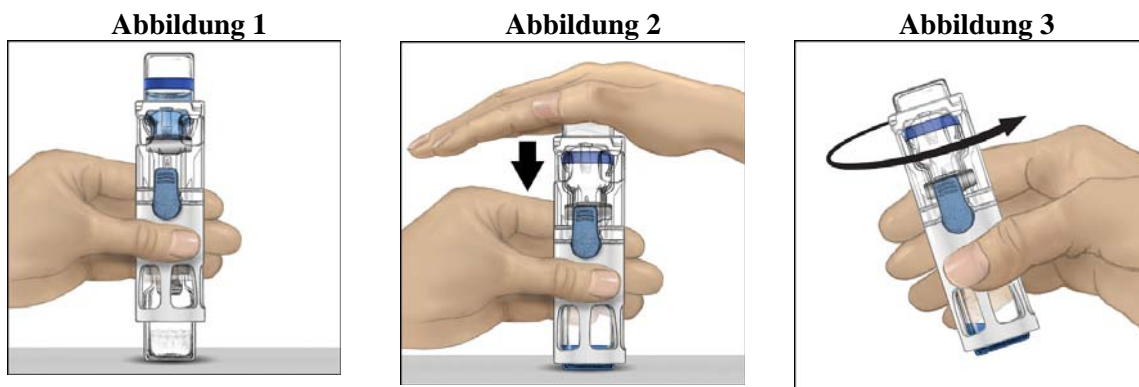
ADYNOVI darf nicht mit anderen Arzneimitteln oder Lösungsmitteln gemischt werden.

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von ADYNOVI den Namen und die Chargennummer des Arzneimittels zu notieren. Auf der Blisterpackung befinden sich abziehbare Etiketten.

### **Hinweise zur Herstellung der Lösung**

- Nicht nach dem auf den Etiketten und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum verwenden.
- Nicht verwenden, wenn der Verschluss auf der Blisterpackung nicht vollständig versiegelt ist.
- Nach dem Auflösen nicht im Kühlschrank lagern.

1. Wenn das Produkt noch in einem Kühlschrank gelagert ist, die versiegelte Blisterpackung (enthält Pulver- und Lösungsmitteldurchstechflasche mit bereits angebrachtem Rekonstitutionsgerät) aus dem Kühlschrank nehmen und Raumtemperatur erreichen lassen (zwischen 15 °C und 25 °C).
2. Hände sorgfältig mit Seife und warmem Wasser waschen.
3. Die ADYNOVI-Blisterpackung durch Abziehen des Verschlusses öffnen. Das BAXJECT III-System aus der Blisterpackung nehmen.
4. Die Einheit auf eine ebene Fläche stellen, so dass die Durchstechflasche mit dem Pulver unten und die Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel oben ist (Abbildung 1). Die Lösungsmitteldurchstechflasche ist mit einem blauen Streifen gekennzeichnet. Die blaue Kappe nicht entfernen, bis dies in einem späteren Schritt verlangt wird.
5. Die Pulverdurchstechflasche im BAXJECT III-System mit einer Hand festhalten und mit der anderen Hand die Lösungsmitteldurchstechflasche fest nach unten drücken, bis das System vollständig zusammengedrückt ist und das Lösungsmittel nach unten in die Pulverdurchstechflasche fließt (Abbildung 2). Das System nicht neigen, bis der Transfer abgeschlossen ist.
6. Überprüfen, ob das Lösungsmittel vollständig durchgeflossen ist. Den Behälter leicht schwenken, bis das Pulver vollständig gelöst ist (Abbildung 3). Das Pulver muss vollständig gelöst sein, da sonst nicht die gesamte rekonstituierte Lösung durch den Gerätefilter gelangt. Das Produkt löst sich schnell auf (in der Regel in weniger als 1 Minute). Nach der Rekonstitution sollte die Lösung klar, farblos und frei von Fremdpartikeln sein.



### Hinweise zur Injektion

Während der Auflösung und Verabreichung ist auf eine aseptische Arbeitsweise (saubere und keimarme Bedingungen) zu achten.

#### Wichtiger Hinweis:

- Überprüfen Sie die gebrauchsfertige Lösung vor der Anwendung auf sichtbare Partikel und Verfärbungen (die Lösung sollte klar, farblos und frei von Partikeln sein). Die Lösung darf nur verwendet werden, wenn sie klar ist und das Pulver vollständig gelöst ist.
1. Die blaue Kappe vom BAXJECT III entfernen. **Keine Luft in die Spritze ziehen.** Die Spritze am BAXJECT III befestigen. Die Verwendung einer Spritze mit Luer-Lock wird empfohlen.
  2. Das System umdrehen (jetzt ist die Durchstechflasche mit dem Pulver oben). Die rekonstituierte Lösung durch langsames Zurückziehen des Kolbens in die Spritze ziehen.
  3. Die Spritze abziehen. Eine Butterfly-Nadel an der Spritze anbringen und die rekonstituierte Lösung in eine Vene injizieren. Die Lösung sollte so langsam verabreicht werden, wie es für den Patienten angenehm ist, nicht schneller als 10 ml pro Minute. (Siehe Abschnitt 4, „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
  4. Nicht verwendete Lösung ist sachgemäß zu entsorgen.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

### Bedarfsbehandlung

Bei den folgenden hämorrhagischen Ereignissen darf die Faktor-VIII-Aktivität im entsprechenden Zeitraum nicht unter die angegebenen Plasmaspiegel (in % der Norm oder I.E./dl) abfallen. Die folgende Tabelle enthält Richtwerte für die Dosierung bei Blutungen und chirurgischen Eingriffen.

<b>Tabelle 1</b> Richtwerte für die Dosierung bei Blutungen und operativen Eingriffen		
<b>Grad der Blutung/Art des chirurgischen Eingriffs</b>	<b>Erforderlicher Faktor-VIII-Spiegel (% oder I.E./dl)</b>	<b>Häufigkeit der Dosierung (Stunden)/Dauer der Behandlung (Tage)</b>
<b>Blutung</b>		
Gelenkblutung im Frühstadium, Muskelblutungen oder Blutungen im Mund	20 – 40	Injektion alle 12 bis 24 Stunden wiederholen. Mindestens 1 Tag, bis die Blutung (angezeigt durch Schmerzen) zum Stehen gekommen ist oder Wundheilung erreicht ist.
Ausgeprägtere Gelenk- oder Muskelblutungen oder Hämatome	30 – 60	Injektion alle 12 bis 24 Stunden für 3 bis 4 Tage oder länger wiederholen, bis die Schmerzen und die akute Beeinträchtigung beseitigt sind.
Lebensbedrohliche Blutungen	60 – 100	Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis die Gefahr vorüber ist.
<b>Chirurgische Eingriffe</b>		
<i>Kleinere Eingriffe</i> einschließlich Zahnextraktion	30 – 60	Alle 24 Stunden (12 bis 24 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren), mindestens 1 Tag, bis Wundheilung erreicht ist.
<i>Größere Eingriffe</i>	80 – 100  (prä- und postoperativ)	Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen (6 bis 24 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren), bis ausreichende Wundheilung erreicht ist, dann Therapie für mindestens weitere 7 Tage zur Aufrechterhaltung einer Faktor-VIII-Aktivität von 30 % bis 60 % (I.E./dl) fortsetzen.

### Prophylaxe

Zur Langzeitprophylaxe beträgt die empfohlene Dosis 40 bis 50 I.E. ADYNOVI pro kg Körpergewicht zweimal wöchentlich im Abstand von 3 bis 4 Tagen. Dosisanpassungen und die Häufigkeit der Verabreichung können auf Grundlage der erzielten FVIII-Spiegel und der individuellen Blutungsneigung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2).

### Kinder und Jugendliche

Die Dosierung bei Bedarfsbehandlung von Kindern und Jugendlichen (12 bis 18 Jahren) ist dieselbe wie für Erwachsene. Die prophylaktische Behandlung von Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren ist dieselbe wie für Erwachsene. Die Langzeit-Sicherheit von ADYNOVI bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Dosisanpassungen und die Häufigkeit der Verabreichung können auf Grundlage der erzielten FVIII-Spiegel und der individuellen Blutungsneigung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2).

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

**ADYNOVI 250 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**  
**ADYNOVI 500 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**  
**ADYNOVI 1000 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**

Rurioctocog alfa pegol (pegylierter rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie ihn nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ADYNOVI und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ADYNOVI beachten?
3. Wie ist ADYNOVI anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ADYNOVI aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist ADYNOVI und wofür wird es angewendet?

ADYNOVI enthält den arzneilich wirksamen Bestandteil Rurioctocog alfa pegol, pegylierten Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen. Der Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen wurde verändert, um seine Wirkungsdauer zu verlängern. Der Faktor VIII ist notwendig, damit das Blut gerinnen kann und Blutungen gestoppt werden. Bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor-VIII-Mangel) fehlt dieser Faktor oder funktioniert nicht richtig.

ADYNOVI wird zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungen bei Patienten im Alter ab 12 Jahren mit Hämophilie A (einer erblichen Blutgerinnungsstörung, die durch Mangel an Faktor VIII bedingt ist) eingesetzt.

#### 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ADYNOVI beachten?

**ADYNOVI darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Rurioctocog alfa pegol, Octocog alfa oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Maus- oder Hamstereiweiße sind.

Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie ADYNOVI anwenden.

Es besteht ein geringes Risiko, dass Sie eine anaphylaktische Reaktion (eine schwere, plötzliche allergische Reaktion) gegen ADYNOVI entwickeln. Sie sollten über die frühen Anzeichen einer allergischen Reaktion wie Ausschlag, Quaddelbildung, allgemeiner (generalisierter) Juckreiz, Anschwellen von Lippen und Zunge, Atembeschwerden, pfeifendes Atmen (Giemen), Engegefühl in der Brust, allgemeines Unwohlsein und Schwindelgefühl informiert sein. Dabei könnte es sich um die frühen Symptome eines anaphylaktischen Schocks handeln; zusätzliche Symptome können extremes Schwindelgefühl, Bewusstseinsverlust und extreme Atembeschwerden sein.

Wenn eines dieser Symptome auftritt, brechen Sie die Injektion sofort ab und kontaktieren Sie Ihren Arzt. Heftige Symptome, einschließlich Atembeschwerden und (Beinahe-)Ohnmacht, erfordern eine sofortige Notfallbehandlung.

Wenn Sie an einer Herzkrankheit leiden, informieren Sie bitte Ihren Arzt darüber, weil dann ein erhöhtes Risiko für Komplikationen im Zusammenhang mit der Blutgerinnung (Koagulation) besteht.

#### *Patienten, die neutralisierende Antikörper gegen Faktor VIII entwickeln*

Die Bildung von Inhibitoren (Antikörpern) ist eine bekannte Komplikation, die während der Behandlung mit allen Arzneimitteln mit Faktor VIII auftreten kann. Diese Inhibitoren, insbesondere in hohen Konzentrationen, verhindern eine ordnungsgemäße Wirkung des Arzneimittels. Sie oder Ihr Kind werden sorgfältig auf das Entstehen dieser Inhibitoren überwacht. Falls Ihre Blutungen bzw. die Ihres Kindes mit ADYNOVI nicht kontrolliert werden können, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.

#### *Katheterbedingte Komplikationen*

Falls Sie einen zentralvenösen Zugang benötigen, muss das Risiko entsprechender Komplikationen wie lokaler Infektionen, Bakterien im Blut und Katheterthrombose beachtet werden.

#### **Kinder und Jugendliche**

ADYNOVI darf nur bei Jugendlichen und Erwachsenen (ab 12 Jahren) angewendet werden. Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten auch für Jugendliche.

#### **Anwendung von ADYNOVI zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Hämophilie A tritt bei Frauen nur selten auf. Daher liegen keine Erfahrungen in Bezug auf die Anwendung von ADYNOVI während der Schwangerschaft und der Stillzeit vor.

#### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

ADYNOVI hat keinen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### **ADYNOVI enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält 0,45 mmol (10 mg) Natrium pro Durchstechflasche. Dies sollte bei Personen, die eine natriumarme/kochsalzarme Diät einhalten, berücksichtigt werden.

### **3. Wie ist ADYNOVI anzuwenden?**

Die Behandlung mit ADYNOVI wird von einem in der Behandlung von Hämophilie-A-Patienten erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht.

Ihr Arzt wird Ihre ADYNOVI-Dosis in Abhängigkeit von Ihrem Gesundheitszustand und Ihrem Körpergewicht berechnen. Die Dosis hängt außerdem davon ab, ob das Arzneimittel vorbeugend oder zur Behandlung einer Blutung gegeben wird. Die Häufigkeit der Anwendung hängt davon ab, wie gut



ADYNOVI bei Ihnen wirkt. Normalerweise ist die Ersatztherapie mit ADYNOVI eine lebenslange Behandlung.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Wenden Sie sich bei Fragen an das medizinische Fachpersonal.

#### Vorbeugung von Blutungen

Die übliche Dosis von ADYNOVI beträgt jeweils 40 bis 50 I.E. pro kg Körpergewicht 2-mal pro Woche.

#### Behandlung von Blutungen

Die Dosis ADYNOVI wird aus Ihrem Körpergewicht und den angestrebten Faktor-VIII-Spiegeln im Blut errechnet. Der erforderliche Faktor-VIII-Spiegel hängt vom Schweregrad und dem Ort der Blutung ab.

Wenn Sie glauben, dass die Wirkung von ADYNOVI unzureichend ist, sprechen Sie mit Ihrem Arzt. Ihr Arzt wird geeignete Labortests anordnen, um Ihren Faktor-VIII-Wert zu überprüfen. Dies ist besonders vor größeren operativen Eingriffen wichtig.

#### **Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

ADYNOVI darf nur bei Jugendlichen und Erwachsenen (ab 12 Jahren) angewendet werden. Die Dosis wird bei Jugendlichen ebenfalls beruhend auf dem Körpergewicht berechnet und es handelt sich um die gleiche Dosis wie bei Erwachsenen.

#### **Wie ist ADYNOVI anzuwenden?**

ADYNOVI wird normalerweise vom Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal in eine Vene (intravenös) verabreicht. Auch Sie selbst können sich oder eine andere Person kann Ihnen ADYNOVI als Injektion verabreichen, aber nur nach entsprechendem Training. Eine detaillierte Anleitung zur Selbstverabreichung finden Sie am Ende dieser Packungsbeilage.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von ADYNOVI angewendet haben, als Sie sollten**

Wenden Sie ADYNOVI immer genau nach Anweisung des Arztes an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Wenn Sie mehr ADYNOVI injiziert haben als empfohlen, informieren Sie schnellstmöglich Ihren Arzt.

#### **Wenn Sie die Anwendung von ADYNOVI vergessen haben**

Injizieren Sie nicht die doppelte Dosis, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Injizieren Sie die nächste Dosis wie geplant und setzen Sie die Verabreichung wie von Ihrem Arzt verschrieben fort.

#### **Wenn Sie die Anwendung von ADYNOVI abbrechen**

Beenden Sie die Anwendung von ADYNOVI nicht, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn **schwere, plötzliche allergische Reaktionen** (Anaphylaxie) auftreten, muss die Injektion **sofort abgebrochen werden**. Sie müssen **sofort Ihren Arzt kontaktieren**, wenn Sie eines der folgenden frühen Symptome einer allergischen Reaktion beobachten:

- Ausschlag, Nesselausschlag, Quaddelbildung, Juckreiz am ganzen Körper,
- Anschwellen von Lippen und Zunge,
- Atembeschwerden, pfeifendes Atmen, Engegefühl in der Brust,

- allgemeines Unwohlsein,
- Schwindelgefühl und Verlust des Bewusstseins.

Schwere Symptome, einschließlich Atemnot und (Beinahe-)Ohnmacht, erfordern eine sofortige Notfallbehandlung.

Bei Patienten, die bereits mit Faktor VIII behandelt wurden (mehr als 150 Behandlungstage) können gelegentlich (bei weniger als 1 von 100 Patienten) Inhibitor-Antikörper (siehe Abschnitt 2) auftreten. Wenn dies passiert, können Ihre Arzneimittel möglicherweise nicht mehr richtig wirken, und es kann zu unstillbaren Blutungen kommen. Wenn dies eintritt, sollten Sie sofort Ihren Arzt kontaktieren.

**Häufige Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)  
Kopfschmerz, Übelkeit, Durchfall, Ausschlag

**Gelegentliche Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)  
Hitzewallungen (Flush), allergische Reaktion (Überempfindlichkeit)  
Faktor-VIII-Inhibitoren (bei Patienten, die bereits mit Faktor VIII behandelt wurden (mehr als 150 Behandlungstage))

#### **Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern**

Es sind Nebenwirkungen derselben Häufigkeit, Art und Schwere zu erwarten wie bei Erwachsenen.

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **5. Wie ist ADYNOVI aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der Laufzeit kann die Pulverdurchstechflasche einmalig für einen Zeitraum von maximal 3 Monaten bei Raumtemperatur (bis 30 °C) gelagert werden. In diesem Fall läuft dieses Arzneimittel am Ende dieses 3-Monate-Zeitraums oder aber an dem auf der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatum ab, wobei jeweils der frühere Zeitpunkt maßgeblich ist. Bitte vermerken Sie das Ende der 3-monatigen Raumtemperaturlagerung auf dem Umkarton. Das Arzneimittel darf nach der Lagerung bei Raumtemperatur nicht wieder gekühlt gelagert werden. Nach dem Auflösen nicht im Kühlschrank lagern.

Nachdem das Pulver vollständig gelöst ist, muss das Arzneimittel innerhalb von 3 Stunden verwendet werden.

Das Arzneimittel ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendete Lösung ist sachgemäß zu entsorgen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was ADYNOVI enthält**

- Der Wirkstoff ist: Rurioctocog alfa pegol (mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellter, pegylierter Gerinnungsfaktor VIII vom Menschen). Jede Pulverdurchstechflasche enthält nominal 250, 500 oder 1000 I.E. Rurioctocog alfa pegol.
- Die Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel enthält 2 ml sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol, Trehalosedihydrat, Histidin, Glutathion, Natriumchlorid, Calciumchloriddihydrat, Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, Polysorbat 80 und sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke. ADYNOVI enthält Natrium, siehe Abschnitt 2.

### **Wie ADYNOVI aussieht und Inhalt der Packung**

ADYNOVI wird als Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung geliefert. Das Pulver ist ein weißes bis gelbliches, krümeliges Pulver. Das Lösungsmittel ist eine klare und farblose Lösung. Nach der Rekonstitution ist die Lösung klar, farblos und frei von Fremdpartikeln.

Jede Packung enthält eine Durchstechflasche mit Pulver, eine Durchstechflasche mit Lösungsmittel und ein Gerät für die Rekonstitution (BAXJECT II Hi-Flow).

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestraße 67  
A-1221 Wien  
Tel: +44(0)1256 894 959  
E-Mail: medinfoEMEA@shire.com

### **Hersteller**

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

### **Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

---

### **Hinweise zur Auflösung und Verabreichung**

Zur Herstellung der Lösung ausschließlich das beigepackte Lösungsmittel und das Rekonstitutionsgerät verwenden, die in jeder Packung ADYNOVI vorhanden sind. Das Pulver darf nicht mit anderen Arzneimitteln oder Lösungsmitteln gemischt oder mit anderen Rekonstitutionsgeräten verwendet werden.

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von ADYNOVI den Namen und die Chargennummer des Arzneimittels zu notieren. Auf der Durchstechflasche mit dem Pulver befinden sich abziehbare Etiketten.

### Hinweise zur Herstellung der Lösung

- Nicht nach dem auf den Etiketten und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum verwenden.
  - Nicht verwenden, wenn das BAXJECT II Hi-Flow-Gerät, seine sterile Barriere oder seine Verpackung beschädigt sind oder Zeichen von Verderb aufweisen.
1. Die Rekonstitution muss unter aseptischen Bedingungen (sauber und keimarm) auf einer flachen Arbeitsfläche erfolgen.
  2. Die Durchstechflaschen mit Pulver und Lösungsmittel vor Verwendung Raumtemperatur (zwischen 15 °C und 25 °C) erreichen lassen.
  3. Kunststoffkappen von den Durchstechflaschen mit Pulver und Lösungsmittel entfernen.
  4. Vor der Verwendung die Gummistopfen mit einem Alkoholtupfer reinigen und trocknen lassen.
  5. Die Verpackung des BAXJECT II Hi-Flow-Geräts durch Abziehen des Verschlusses öffnen, ohne dabei den Packungsinhalt zu berühren (Abbildung A). Das Gerät nicht aus der Verpackung nehmen.
  6. Die Packung umdrehen. Durch gerades Herunterdrücken den durchsichtigen Kunststoffdorn vollständig durch den Stopfen der Lösungsmitteldurchstechflasche stechen (Abbildung B).
  7. Die BAXJECT II Hi-Flow-Packung an der Kante greifen und vom Gerät abziehen (Abbildung C). Die blaue Kappe nicht vom BAXJECT II Hi-Flow-Gerät entfernen. Den freiliegenden violetten Kunststoffdorn nicht berühren.
  8. Das System umdrehen, so dass die Lösungsmitteldurchstechflasche oben ist. Durch gerades Herunterdrücken den violetten Kunststoffdorn schnell vollständig durch den Stopfen der Pulverdurchstechflasche stechen (Abbildung D). Durch den Unterdruck wird das Lösungsmittel in die Pulverdurchstechflasche gezogen.
  9. Den Behälter leicht schwenken, bis das Pulver vollständig gelöst ist. Das Arzneimittel nach der Rekonstitution nicht im Kühlschrank lagern.

Abbildung A

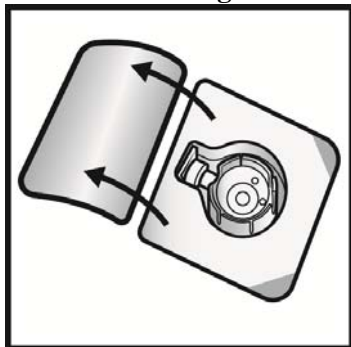


Abbildung B

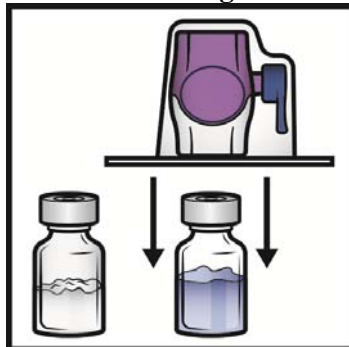


Abbildung C

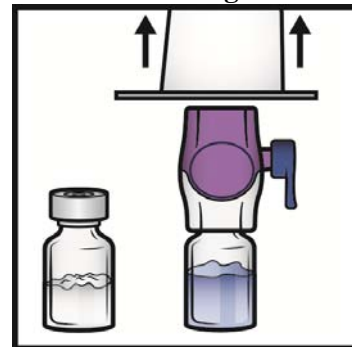


Abbildung D

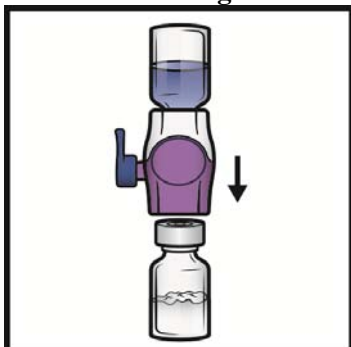


Abbildung E

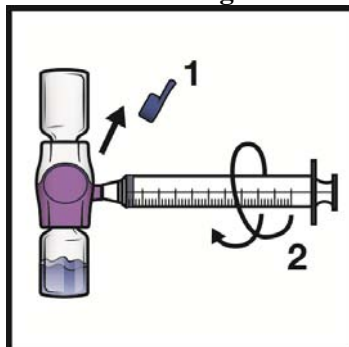
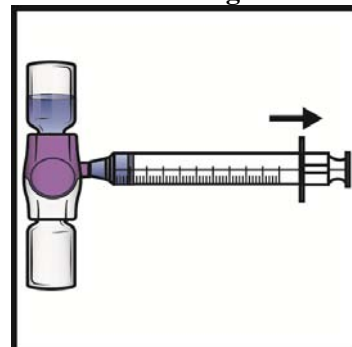


Abbildung F



## Hinweise zur Injektion

### Wichtiger Hinweis:

- Überprüfen Sie die gebrauchsfertige Lösung vor der Anwendung auf sichtbare Partikel und Verfärbungen (die Lösung sollte klar, farblos und frei von Partikeln sein). ADYNOVI darf nur verwendet werden, wenn die Lösung klar und das Pulver vollständig gelöst ist.
1. Die blaue Kappe vom BAXJECT II Hi-Flow-Gerät entfernen (Abbildung E). **Keine Luft in die Spritze ziehen.** Die Spritze mit dem BAXJECT II Hi-Flow-Gerät verbinden. Die Verwendung einer Spritze mit Luer-Lock wird empfohlen.
  2. Das System umdrehen (jetzt ist die Durchstechflasche mit dem Pulver oben). Die rekonstituierte Lösung durch langsames Zurückziehen des Kolbens in die Spritze aufziehen (Abbildung F).
  3. Die Spritze entfernen, eine geeignete Nadel anbringen und das Arzneimittel intravenös injizieren. Wenn ein Patient mehr als eine Durchstechflasche ADYNOVI erhalten soll, kann der Inhalt mehrerer Durchstechflaschen in derselben Spritze aufgezogen werden.  
Zur Rekonstitution mit dem Lösungsmittel ist für jede Durchstechflasche ADYNOVI ein separates BAXJECT II Hi-Flow-Gerät erforderlich.
  4. Die Verabreichung sollte maximal 5 Minuten dauern (maximale Infusionsrate 10 ml/min).
  5. Nicht verwendete Lösung ist sachgemäß zu entsorgen.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

### Bedarfsbehandlung

Bei den folgenden hämorrhagischen Ereignissen darf die Faktor-VIII-Aktivität im entsprechenden Zeitraum nicht unter die angegebenen Plasmaspiegel (in % der Norm oder I.E./dl) abfallen. Die folgende Tabelle enthält Richtwerte für die Dosierung bei Blutungen und chirurgischen Eingriffen.

<b>Tabelle 1</b> Richtwerte für die Dosierung bei Blutungen und operativen Eingriffen		
<b>Grad der Blutung/Art des chirurgischen Eingriffs</b>	<b>Erforderlicher Faktor-VIII-Spiegel (% oder I.E./dl)</b>	<b>Häufigkeit der Dosierung (Stunden)/Dauer der Behandlung (Tage)</b>
<b>Blutung</b> Gelenkblutung im Frühstadium, Muskelblutungen oder Blutungen im Mund	20 – 40	Injektion alle 12 bis 24 Stunden wiederholen. Mindestens 1 Tag, bis die Blutung (angezeigt durch Schmerzen) zum Stehen gekommen ist oder Wundheilung erreicht ist.
Ausgeprägtere Gelenk- oder Muskelblutungen oder Hämatome	30 – 60	Injektion alle 12 bis 24 Stunden für 3 bis 4 Tage oder länger wiederholen, bis die Schmerzen und die akute Beeinträchtigung beseitigt sind.
Lebensbedrohliche Blutungen	60 – 100	Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis die Gefahr vorüber ist.

<b>Tabelle 1 Richtwerte für die Dosierung bei Blutungen und operativen Eingriffen</b>		
<b>Grad der Blutung/Art des chirurgischen Eingriffs</b>	<b>Erforderlicher Faktor-VIII-Spiegel (% oder I.E./dl)</b>	<b>Häufigkeit der Dosierung (Stunden)/Dauer der Behandlung (Tage)</b>
<b>Chirurgische Eingriffe</b> <i>Kleinere Eingriffe</i> einschließlich Zahnextraktion	30 – 60	Alle 24 Stunden (12 bis 24 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren), mindestens 1 Tag, bis Wundheilung erreicht ist.
<i>Größere Eingriffe</i>	80 – 100  (prä- und postoperativ)	Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen (6 bis 24 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren), bis ausreichende Wundheilung erreicht ist, dann Therapie für mindestens weitere 7 Tage zur Aufrechterhaltung einer Faktor-VIII-Aktivität von 30 % bis 60 % (I.E./dl) fortsetzen.

### Prophylaxe

Zur Langzeitprophylaxe beträgt die empfohlene Dosis 40 bis 50 I.E. ADYNOVI pro kg Körpergewicht zweimal wöchentlich im Abstand von 3 bis 4 Tagen. Dosisanpassungen und die Häufigkeit der Verabreichung können auf Grundlage der erzielten FVIII-Spiegel und der individuellen Blutungsneigung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2).

### Kinder und Jugendliche

Die Dosierung bei Bedarfsbehandlung von Kindern und Jugendlichen (12 bis 18 Jahren) ist dieselbe wie für Erwachsene. Die prophylaktische Behandlung von Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren ist dieselbe wie für Erwachsene. Die Langzeit-Sicherheit von ADYNOVI bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Dosisanpassungen und die Häufigkeit der Verabreichung können auf Grundlage der erzielten FVIII-Spiegel und der individuellen Blutungsneigung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2).

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

**ADYNOVI 250 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**  
**ADYNOVI 500 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**  
**ADYNOVI 1000 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**

Rurioctocog alfa pegol (pegylierter rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie ihn nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ADYNOVI und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ADYNOVI beachten?
3. Wie ist ADYNOVI anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ADYNOVI aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist ADYNOVI und wofür wird es angewendet?

ADYNOVI enthält den arzneilich wirksamen Bestandteil Rurioctocog alfa pegol, pegylierten Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen. Der Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen wurde verändert, um seine Wirkungsdauer zu verlängern. Der Faktor VIII ist notwendig, damit das Blut gerinnen kann und Blutungen gestoppt werden. Bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor-VIII-Mangel) fehlt dieser Faktor oder funktioniert nicht richtig.

ADYNOVI wird zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungen bei Patienten im Alter ab 12 Jahren mit Hämophilie A (einer erblichen Blutgerinnungsstörung, die durch Mangel an Faktor VIII bedingt ist) eingesetzt.

#### 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von ADYNOVI beachten?

**ADYNOVI darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Rurioctocog alfa pegol, Octocog alfa oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie allergisch gegen Maus- oder Hamstereiweiße sind.

Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie ADYNOVI anwenden.

Es besteht ein geringes Risiko, dass Sie eine anaphylaktische Reaktion (eine schwere, plötzliche allergische Reaktion) gegen ADYNOVI entwickeln. Sie sollten über die frühen Anzeichen einer allergischen Reaktion wie Ausschlag, Quaddelbildung, allgemeiner (generalisierter) Juckreiz, Anschwellen von Lippen und Zunge, Atembeschwerden, pfeifendes Atmen (Giemen), Engegefühl in der Brust, allgemeines Unwohlsein und Schwindelgefühl informiert sein. Dabei könnte es sich um die frühen Symptome eines anaphylaktischen Schocks handeln; zusätzliche Symptome können extremes Schwindelgefühl, Bewusstseinsverlust und extreme Atembeschwerden sein.

Wenn eines dieser Symptome auftritt, brechen Sie die Injektion sofort ab und kontaktieren Sie Ihren Arzt. Heftige Symptome, einschließlich Atembeschwerden und (Beinahe-)Ohnmacht, erfordern eine sofortige Notfallbehandlung.

Wenn Sie an einer Herzkrankheit leiden, informieren Sie bitte Ihren Arzt darüber, weil dann ein erhöhtes Risiko für Komplikationen im Zusammenhang mit der Blutgerinnung (Koagulation) besteht.

#### *Patienten, die neutralisierende Antikörper gegen Faktor VIII entwickeln*

Die Bildung von Inhibitoren (Antikörpern) ist eine bekannte Komplikation, die während der Behandlung mit allen Arzneimitteln mit Faktor VIII auftreten kann. Diese Inhibitoren, insbesondere in hohen Konzentrationen, verhindern eine ordnungsgemäße Wirkung des Arzneimittels. Sie oder Ihr Kind werden sorgfältig auf das Entstehen dieser Inhibitoren überwacht. Falls Ihre Blutungen bzw. die Ihres Kindes mit ADYNOVI nicht kontrolliert werden können, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.

#### *Katheterbedingte Komplikationen*

Falls Sie einen zentralvenösen Zugang benötigen, muss das Risiko entsprechender Komplikationen wie lokaler Infektionen, Bakterien im Blut und Katheterthrombose beachtet werden.

#### **Kinder und Jugendliche**

ADYNOVI darf nur bei Jugendlichen und Erwachsenen (ab 12 Jahren) angewendet werden. Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten auch für Jugendliche.

#### **Anwendung von ADYNOVI zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Hämophilie A tritt bei Frauen nur selten auf. Daher liegen keine Erfahrungen in Bezug auf die Anwendung von ADYNOVI während der Schwangerschaft und der Stillzeit vor.

#### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

ADYNOVI hat keinen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### **ADYNOVI enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält 0,45 mmol (10 mg) Natrium pro Durchstechflasche. Dies sollte bei Personen, die eine natriumarme/kochsalzarme Diät einhalten, berücksichtigt werden.

### **3. Wie ist ADYNOVI anzuwenden?**

Die Behandlung mit ADYNOVI wird von einem in der Behandlung von Hämophilie-A-Patienten erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht.

Ihr Arzt wird Ihre ADYNOVI-Dosis in Abhängigkeit von Ihrem Gesundheitszustand und Ihrem Körpergewicht berechnen. Die Dosis hängt außerdem davon ab, ob das Arzneimittel vorbeugend oder zur Behandlung einer Blutung gegeben wird. Die Häufigkeit der Anwendung hängt davon ab, wie gut



ADYNOVI bei Ihnen wirkt. Normalerweise ist die Ersatztherapie mit ADYNOVI eine lebenslange Behandlung.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Wenden Sie sich bei Fragen an das medizinische Fachpersonal.

#### Vorbeugung von Blutungen

Die übliche Dosis von ADYNOVI beträgt jeweils 40 bis 50 I.E. pro kg Körpergewicht 2-mal pro Woche.

#### Behandlung von Blutungen

Die Dosis ADYNOVI wird aus Ihrem Körpergewicht und den angestrebten Faktor-VIII-Spiegeln im Blut errechnet. Der erforderliche Faktor-VIII-Spiegel hängt vom Schweregrad und dem Ort der Blutung ab.

Wenn Sie glauben, dass die Wirkung von ADYNOVI unzureichend ist, sprechen Sie mit Ihrem Arzt. Ihr Arzt wird geeignete Labortests anordnen, um Ihren Faktor-VIII-Wert zu überprüfen. Dies ist besonders vor größeren operativen Eingriffen wichtig.

#### **Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

ADYNOVI darf nur bei Jugendlichen und Erwachsenen (ab 12 Jahren) angewendet werden. Die Dosis wird bei Jugendlichen ebenfalls beruhend auf dem Körpergewicht berechnet und es handelt sich um die gleiche Dosis wie bei Erwachsenen.

#### **Wie ist ADYNOVI anzuwenden?**

ADYNOVI wird normalerweise vom Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal in eine Vene (intravenös) verabreicht. Auch Sie selbst können sich oder eine andere Person kann Ihnen ADYNOVI als Injektion verabreichen, aber nur nach entsprechendem Training. Eine detaillierte Anleitung zur Selbstverabreichung finden Sie am Ende dieser Packungsbeilage.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von ADYNOVI angewendet haben, als Sie sollten**

Wenden Sie ADYNOVI immer genau nach Anweisung des Arztes an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Wenn Sie mehr ADYNOVI injiziert haben als empfohlen, informieren Sie schnellstmöglich Ihren Arzt.

#### **Wenn Sie die Anwendung von ADYNOVI vergessen haben**

Injizieren Sie nicht die doppelte Dosis, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Injizieren Sie die nächste Dosis wie geplant und setzen Sie die Verabreichung wie von Ihrem Arzt verschrieben fort.

#### **Wenn Sie die Anwendung von ADYNOVI abbrechen**

Beenden Sie die Anwendung von ADYNOVI nicht, ohne mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn **schwere, plötzliche allergische Reaktionen** (Anaphylaxie) auftreten, muss die Injektion **sofort abgebrochen werden**. Sie müssen **sofort Ihren Arzt kontaktieren**, wenn Sie eines der folgenden frühen Symptome einer allergischen Reaktion beobachten:

- Ausschlag, Nesselausschlag, Quaddelbildung, Juckreiz am ganzen Körper,
- Anschwellen von Lippen und Zunge,
- Atembeschwerden, pfeifendes Atmen, Engegefühl in der Brust,

- allgemeines Unwohlsein,
- Schwindelgefühl und Verlust des Bewusstseins.

Schwere Symptome, einschließlich Atemnot und (Beinahe-)Ohnmacht, erfordern eine sofortige Notfallbehandlung.

Bei Patienten, die bereits mit Faktor VIII behandelt wurden (mehr als 150 Behandlungstage) können gelegentlich (bei weniger als 1 von 100 Patienten) Inhibitor-Antikörper (siehe Abschnitt 2) auftreten. Wenn dies passiert, können Ihre Arzneimittel möglicherweise nicht mehr richtig wirken, und es kann zu unstillbaren Blutungen kommen. Wenn dies eintritt, sollten Sie sofort Ihren Arzt kontaktieren.

**Häufige Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)  
Kopfschmerz, Übelkeit, Durchfall, Ausschlag

**Gelegentliche Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)  
Hitzewallungen (Flush), allergische Reaktion (Überempfindlichkeit)  
Faktor-VIII-Inhibitoren (bei Patienten, die bereits mit Faktor VIII behandelt wurden (mehr als 150 Behandlungstage))

#### **Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern**

Es sind Nebenwirkungen derselben Häufigkeit, Art und Schwere zu erwarten wie bei Erwachsenen.

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V** aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **5. Wie ist ADYNOVI aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Innerhalb der Laufzeit kann die Pulverdurchstechflasche einmalig für einen Zeitraum von maximal 3 Monaten bei Raumtemperatur (bis 30 °C) gelagert werden. In diesem Fall läuft dieses Arzneimittel am Ende dieses 3-Monate-Zeitraums oder aber an dem auf der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatum ab, wobei jeweils der frühere Zeitpunkt maßgeblich ist. Bitte vermerken Sie das Ende der 3-monatigen Raumtemperaturlagerung auf dem Umkarton. Das Arzneimittel darf nach der Lagerung bei Raumtemperatur nicht wieder gekühlt gelagert werden. Nach dem Auflösen nicht im Kühlschrank lagern.

Nachdem das Pulver vollständig gelöst ist, muss das Arzneimittel innerhalb von 3 Stunden verwendet werden.

Das Arzneimittel ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendete Lösung ist sachgemäß zu entsorgen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was ADYNOVI enthält**

- Der Wirkstoff ist: Rurioctocog alfa pegol (mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellter, pegylierter Gerinnungsfaktor VIII vom Menschen). Jede Pulverdurchstechflasche enthält nominal 250, 500 oder 1000 I.E. Rurioctocog alfa pegol.
- Die Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel enthält 2 ml sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol, Trehalosedihydrat, Histidin, Glutathion, Natriumchlorid, Calciumchloriddihydrat, Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, Polysorbat 80 und sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke. ADYNOVI enthält Natrium, siehe Abschnitt 2.

### **Wie ADYNOVI aussieht und Inhalt der Packung**

ADYNOVI wird als Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung geliefert. Das Pulver ist ein weißes bis gelbliches, krümeliges Pulver. Das Lösungsmittel ist eine klare und farblose Lösung. Nach der Rekonstitution ist die Lösung klar, farblos und frei von Fremdpartikeln.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Baxalta Innovations GmbH  
Industriestraße 67  
A-1221 Wien  
Tel: +44(0)1256 894 959  
E-Mail: medinfoEMEA@shire.com

### **Hersteller**

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

### **Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

---

### **Hinweise zur Auflösung und Verabreichung**

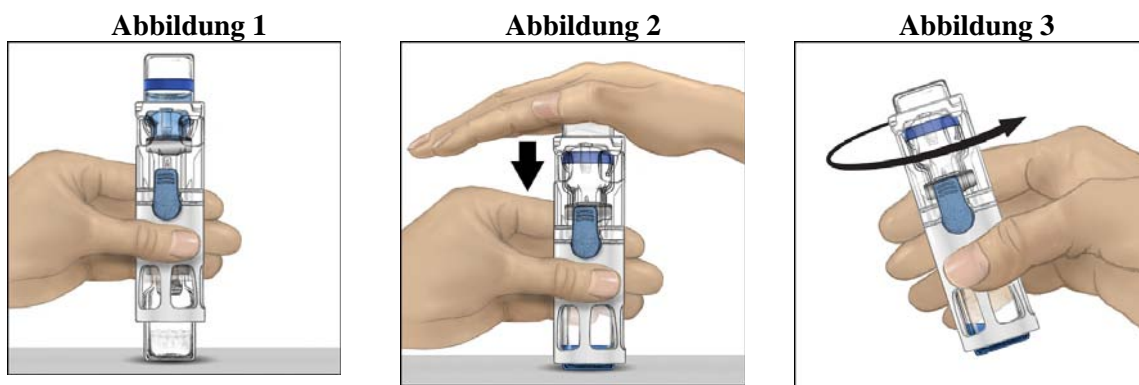
ADYNOVI darf nicht mit anderen Arzneimitteln oder Lösungsmitteln gemischt werden.

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von ADYNOVI den Namen und die Chargennummer des Arzneimittels zu notieren. Auf der Blisterpackung befinden sich abziehbare Etiketten.

### **Hinweise zur Herstellung der Lösung**

- Nicht nach dem auf den Etiketten und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum verwenden.
- Nicht verwenden, wenn der Verschluss auf der Blisterpackung nicht vollständig versiegelt ist.
- Nach dem Auflösen nicht im Kühlschrank lagern.

1. Wenn das Produkt noch in einem Kühlschrank gelagert ist, die versiegelte Blisterpackung (enthält Pulver- und Lösungsmitteldurchstechflasche mit bereits angebrachtem Rekonstitutionsgerät) aus dem Kühlschrank nehmen und Raumtemperatur erreichen lassen (zwischen 15 °C und 25 °C).
2. Hände sorgfältig mit Seife und warmem Wasser waschen.
3. Die ADYNOVI-Blisterpackung durch Abziehen des Verschlusses öffnen. Das BAXJECT III-System aus der Blisterpackung nehmen.
4. Die Einheit auf eine ebene Fläche stellen, so dass die Durchstechflasche mit dem Pulver unten und die Durchstechflasche mit dem Lösungsmittel oben ist (Abbildung 1). Die Lösungsmitteldurchstechflasche ist mit einem blauen Streifen gekennzeichnet. Die blaue Kappe nicht entfernen, bis dies in einem späteren Schritt verlangt wird.
5. Die Pulverdurchstechflasche im BAXJECT III-System mit einer Hand festhalten und mit der anderen Hand die Lösungsmitteldurchstechflasche fest nach unten drücken, bis das System vollständig zusammengedrückt ist und das Lösungsmittel nach unten in die Pulverdurchstechflasche fließt (Abbildung 2). Das System nicht neigen, bis der Transfer abgeschlossen ist.
6. Überprüfen, ob das Lösungsmittel vollständig durchgeflossen ist. Den Behälter leicht schwenken, bis das Pulver vollständig gelöst ist (Abbildung 3). Das Pulver muss vollständig gelöst sein, da sonst nicht die gesamte rekonstituierte Lösung durch den Gerätefilter gelangt. Das Produkt löst sich schnell auf (in der Regel in weniger als 1 Minute). Nach der Rekonstitution sollte die Lösung klar, farblos und frei von Fremdpartikeln sein.



### Hinweise zur Injektion

Während der Auflösung und Verabreichung ist auf eine aseptische Arbeitsweise (saubere und keimarme Bedingungen) zu achten.

#### Wichtiger Hinweis:

- Überprüfen Sie die gebrauchsfertige Lösung vor der Anwendung auf sichtbare Partikel und Verfärbungen (die Lösung sollte klar, farblos und frei von Partikeln sein). Die Lösung darf nur verwendet werden, wenn sie klar ist und das Pulver vollständig gelöst ist.
1. Die blaue Kappe vom BAXJECT III entfernen. **Keine Luft in die Spritze ziehen.** Die Spritze am BAXJECT III befestigen. Die Verwendung einer Spritze mit Luer-Lock wird empfohlen.
  2. Das System umdrehen (jetzt ist die Durchstechflasche mit dem Pulver oben). Die rekonstituierte Lösung durch langsames Zurückziehen des Kolbens in die Spritze aufziehen (Abbildung F).
  3. Die Spritze abziehen. Eine Butterfly-Nadel an der Spritze anbringen und die rekonstituierte Lösung in eine Vene injizieren. Die Lösung sollte so langsam verabreicht werden, wie es für den Patienten angenehm ist, nicht schneller als 10 ml pro Minute. (Siehe Abschnitt 4, „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
  4. Nicht verwendete Lösung ist sachgemäß zu entsorgen.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

### Bedarfsbehandlung

Bei den folgenden hämorrhagischen Ereignissen darf die Faktor-VIII-Aktivität im entsprechenden Zeitraum nicht unter die angegebenen Plasmaspiegel (in % der Norm oder I.E./dl) abfallen. Die folgende Tabelle enthält Richtwerte für die Dosierung bei Blutungen und chirurgischen Eingriffen.

<b>Tabelle 1</b> Richtwerte für die Dosierung bei Blutungen und operativen Eingriffen		
<b>Grad der Blutung/Art des chirurgischen Eingriffs</b>	<b>Erforderlicher Faktor-VIII-Spiegel (% oder I.E./dl)</b>	<b>Häufigkeit der Dosierung (Stunden)/Dauer der Behandlung (Tage)</b>
<b>Blutung</b>		
Gelenkblutung im Frühstadium, Muskelblutungen oder Blutungen im Mund	20 – 40	Injektion alle 12 bis 24 Stunden wiederholen. Mindestens 1 Tag, bis die Blutung (angezeigt durch Schmerzen) zum Stehen gekommen ist oder Wundheilung erreicht ist.
Ausgeprägtere Gelenk- oder Muskelblutungen oder Hämatome	30 – 60	Injektion alle 12 bis 24 Stunden für 3 bis 4 Tage oder länger wiederholen, bis die Schmerzen und die akute Beeinträchtigung beseitigt sind.
Lebensbedrohliche Blutungen	60 – 100	Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis die Gefahr vorüber ist.
<b>Chirurgische Eingriffe</b>		
<i>Kleinere Eingriffe</i> einschließlich Zahnextraktion	30 – 60	Alle 24 Stunden (12 bis 24 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren), mindestens 1 Tag, bis Wundheilung erreicht ist.
<i>Größere Eingriffe</i>	80 – 100  (prä- und postoperativ)	Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen (6 bis 24 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren), bis ausreichende Wundheilung erreicht ist, dann Therapie für mindestens weitere 7 Tage zur Aufrechterhaltung einer Faktor-VIII-Aktivität von 30 % bis 60 % (I.E./dl) fortsetzen.

### Prophylaxe

Zur Langzeitprophylaxe beträgt die empfohlene Dosis 40 bis 50 I.E. ADYNOVI pro kg Körpergewicht zweimal wöchentlich im Abstand von 3 bis 4 Tagen. Dosisanpassungen und die Häufigkeit der Verabreichung können auf Grundlage der erzielten FVIII-Spiegel und der individuellen Blutungsneigung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2).

### Kinder und Jugendliche

Die Dosierung bei Bedarfsbehandlung von Kindern und Jugendlichen (12 bis 18 Jahren) ist dieselbe wie für Erwachsene. Die prophylaktische Behandlung von Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren ist dieselbe wie für Erwachsene. Die Langzeit-Sicherheit von ADYNOVI bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Dosisanpassungen und die Häufigkeit der Verabreichung können auf Grundlage der erzielten FVIII-Spiegel und der individuellen Blutungsneigung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2).