

▼ 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) × gewünschter Faktor-VIII-Anstieg (%) × 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 auf Seite 2 enthält Richtwerte für die Dosierung bei Blutungen und chirurgischen Eingriffen.

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

Tabelle 1 Richtwerte für die Dosierung bei Blutungen und operativen Eingriffen

Grad der Blutung/Art des chirurgischen Eingriffs	Erforderlicher Faktor-VIII-Spiegel (% oder I.E./dl)	Häufigkeit der Dosierung (Stunden)/Behandlungsdauer (Tage)
Blutung 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 Beinrötlichkeit beseitigt sind.
Lebensbedrohliche Blutungen	60–100	Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis die Gefahr vorüber ist.
Chirurgische Eingriffe <i>Kleinere Eingriffe</i> einschließlich Zahnextraktion	30–60	Alle 24 Stunden mindestens 1 Tag, bis Wundheilung erreicht ist.
<i>Größere Eingriffe</i>	80–100 (prä- und postoperativ)	Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen 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.

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 nebenstehender 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.

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 dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

MedDRA-Standard-Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit pro Patient
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

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-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 21 verschiedenen Patienten insgesamt 21 größere operative Eingriffe und weitere 5 kleinere Eingriffe durchgeführt und beurteilt. Bei den größeren Eingriffen lag die präoperative Anfangsdosis zwischen 36 I.E./kg und 109 I.E./kg (Medianwert: 63 I.E./kg) und die postoperative Gesamtdosis zwischen 186 I.E./kg und 1320 I.E./kg (Medianwert: 490 I.E./kg). Die mediane Gesamtdosis betrug bei den größeren Eingriffen 553 I.E./kg (Bereich: 248–1394 I.E./kg) und bei den kleineren Eingriffen 106 I.E./kg (Bereich: 76–132 I.E./kg).

Die perioperative hämostatische Wirksamkeit wurde bei allen 26 Eingriffen (21 größere, 5 kleinere) als hervorragend eingestuft

(Der Blutverlust war geringer als oder gleich dem, der bei der gleichen Art von Eingriff bei einem Patienten ohne Hämophilie zu erwarten gewesen wäre, und der Patient benötigte weniger oder gleich viele Blutkomponenten für die Transfusionen, als es in einer nicht hämophilen Population zu erwarten gewesen wäre). Der mediane (IQR) beobachtete intraoperative Blutverlust (n = 14) betrug 10,0 (20,0) ml verglichen mit dem vorhergesagten durchschnittlichen Blutverlust (n = 14) von 150,0 (140,0) ml bei größeren orthopädischen 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 (Oc-

tocog 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.

Siehe Tabelle 3

Tabelle 3: Pharmakokinetische Parameter, ermittelt mit dem chromogenen Test (Arithmetischer Mittelwert ± SA)

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

Abkürzungen: C_{max}: maximal beobachtete Aktivität; AUC: Fläche unter der Kurve; MRT: mittlere Verweildauer; CL: Clearance; V_{ss}: körperrgewichtsbereinigtes Verteilungsvolumen im Steady-State

^a Individuelle PK mit 12 nach der Infusion entnommenen Proben.

^b Populations-PK-Modell mit drei nach der Infusion entnommenen Proben nach einem randomisierten Probenahmeplan.

^c n. z., nicht zutreffend, weil die inkrementelle Recovery und C_{max} bei Kindern per individueller PK bestimmt wurden. Durch individuelle PK bestimmte Ergebnisse für inkrementelle Recovery und C_{max} stehen in Klammern.

^d 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 ≥ 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 Alkoholupfer 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 auf Seite 6). 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 auf Seite 6).
7. Die BAXJECT II Hi-Flow-Packung an der Kante greifen und vom Gerät abziehen (Abbildung C auf Seite 6). 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 auf Seite 6). 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.
 - o Das Aussehen der rekonstituierten Lösung ist klar und farblos.
 - o 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 auf Seite 6). **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 auf Seite 6).
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.

Abbildung A

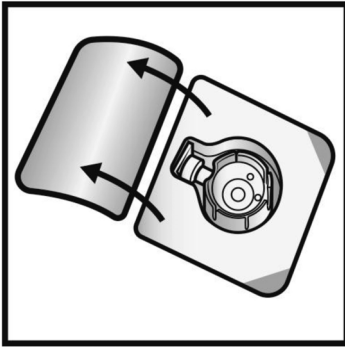


Abbildung B

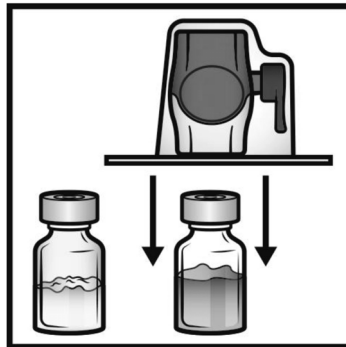


Abbildung C

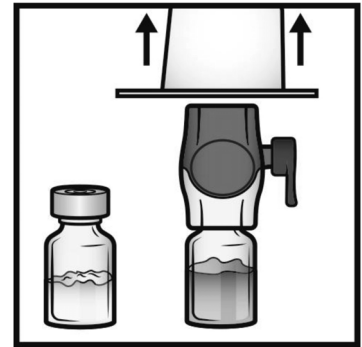


Abbildung D

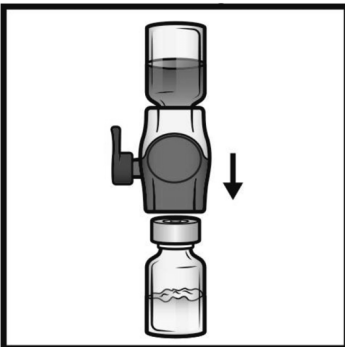


Abbildung E

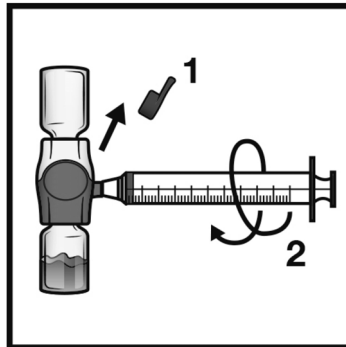
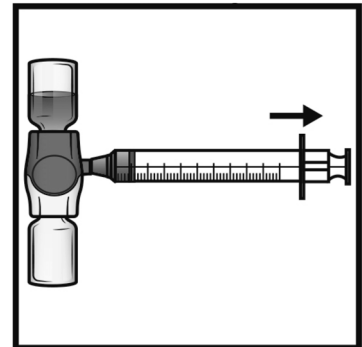


Abbildung F



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-Blisterverpackung 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 Lösungsmitteldurch-

stechflasche 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.
 - o Das Aussehen der rekonstituierten Lösung ist klar und farblos.
 - o 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.

Abb. 1



Abb. 2

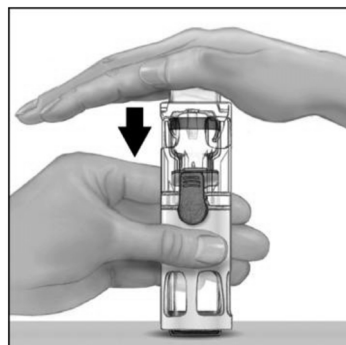
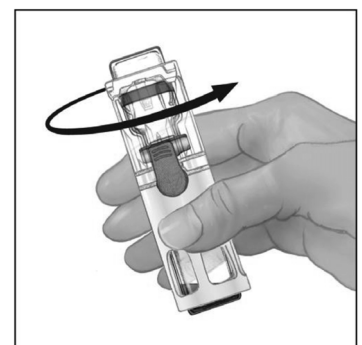


Abb. 3



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:
8. Januar 2018

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

▼ 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) × gewünschter Faktor-VIII-Anstieg (%) × 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 auf Seite 2 enthält Richtwerte für die Dosierung bei Blutungen und chirurgischen Eingriffen.

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 Mauseiweiß oder Hamsterprotein.

Tabelle 1 Richtwerte für die Dosierung bei Blutungen und operativen Eingriffen

Grad der Blutung/Art des chirurgischen Eingriffs	Erforderlicher Faktor-VIII-Spiegel (% oder I.E./dl)	Häufigkeit der Dosierung (Stunden)/Behandlungsdauer (Tage)
Blutung 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 Beinträchtigkeit beseitigt sind.
Lebensbedrohliche Blutungen	60–100	Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis die Gefahr vorüber ist.
Chirurgische Eingriffe <i>Kleinere Eingriffe</i> einschließlich Zahnextraktion	30–60	Alle 24 Stunden mindestens 1 Tag, bis Wundheilung erreicht ist.
<i>Größere Eingriffe</i>	80–100 (prä- und postoperativ)	Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen 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.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen 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 Inhibito-

ren 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 obenstehender 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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100), selten (≥ 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.

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 dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Tel:

MedDRA-Standard-Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit pro Patient
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

+49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de 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 anfängliche 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 21 verschiedenen Patienten insgesamt 21 größere operative Eingriffe und weitere 5 kleinere Eingriffe durchgeführt und beurteilt. Bei den größeren Eingriffen lag die prä-

operative Anfangsdosis zwischen 36 I.E./kg und 109 I.E./kg (Medianwert: 63 I.E./kg) und die postoperative Gesamtdosis zwischen 186 I.E./kg und 1320 I.E./kg (Medianwert: 490 I.E./kg). Die mediane Gesamtdosis betrug bei den größeren Eingriffen 553 I.E./kg (Bereich: 248–1394 I.E./kg) und bei den kleineren Eingriffen 106 I.E./kg (Bereich: 76–132 I.E./kg).

Die perioperative hämostatische Wirksamkeit wurde bei allen 26 Eingriffen (21 größere, 5 kleinere) als hervorragend eingestuft (Der Blutverlust war geringer als oder gleich dem, der bei der gleichen Art von Eingriff bei einem Patienten ohne Hämophilie zu erwarten gewesen wäre, und der Patient benötigte weniger oder gleich viele Blutkomponenten für die Transfusionen, als es in einer nicht hämophilen Population zu erwarten wäre). Der mediane (IQR) beobachtete intraoperative Blutverlust (n = 14) betrug 10,0 (20,0) ml verglichen mit dem vorhergesagten durchschnittlichen Blutverlust (n = 14) von 150,0 (140,0) ml bei größeren orthopädischen 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.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 5

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

Tabelle 3: Pharmakokinetische Parameter, ermittelt mit dem chromogenen Test (Arithmetischer Mittelwert ± SA)

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

Abkürzungen: C_{max}: maximal beobachtete Aktivität; AUC: Fläche unter der Kurve; MRT: mittlere Verweildauer; CL: Clearance; V_{ss}: körperrgewichtsbereinigtes Verteilungsvolumen im Steady-State

- ^a Individuelle PK mit 12 nach der Infusion entnommenen Proben.
- ^b Populations-PK-Modell mit drei nach der Infusion entnommenen Proben nach einem randomisierten Probenahmeplan.
- ^c n. z., nicht zutreffend, weil die inkrementelle Recovery und C_{max} bei Kindern per individueller PK bestimmt wurden. Durch individuelle PK bestimmte Ergebnisse für inkrementelle Recovery und C_{max} stehen in Klammern.
- ^d 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.

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 Osmolarität ist ≥ 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 auf Seite 6). 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 auf Seite 6).
7. Die BAXJECT II Hi-Flow-Packung an der Kante greifen und vom Gerät abziehen (Abbildung C auf Seite 6). 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 auf Seite 6). 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.
 - o Das Aussehen der rekonstituierten Lösung ist klar und farblos.
 - o 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 auf Seite 6). **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 auf Seite 6).
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.

Abbildung A

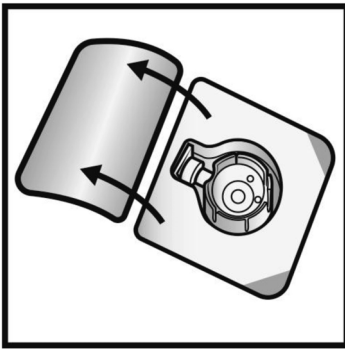


Abbildung B

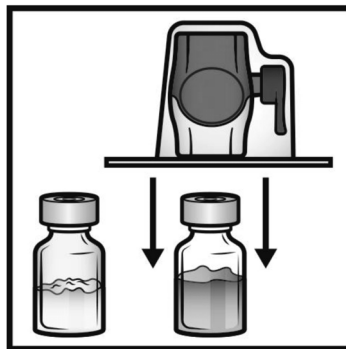


Abbildung C

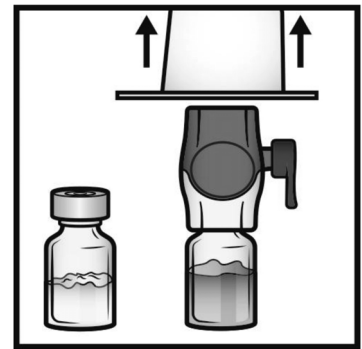


Abbildung D

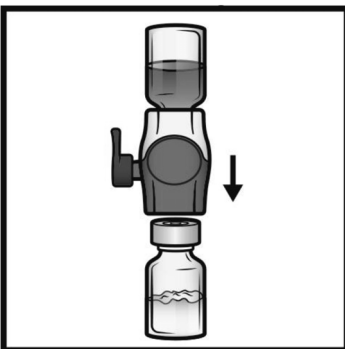


Abbildung E

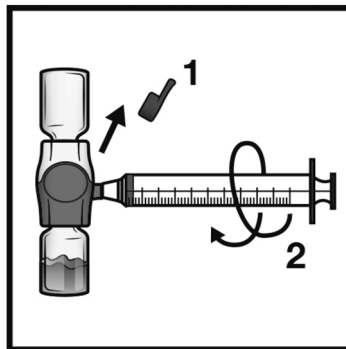
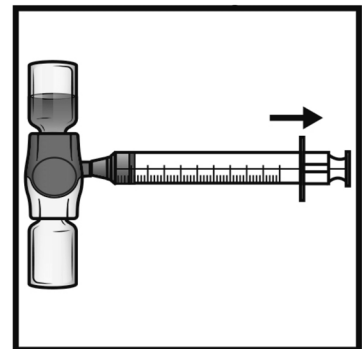


Abbildung F



Zur Rekonstitution mit dem Lösungsmittel ist für jede Durchstechflasche ADYNOVI ein separates BAXJECT II Hi-Flow-Gerät erforderlich.

- 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.

- 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).

- Hände sorgfältig mit Seife und warmem Wasser waschen.
- Die ADYNOVI-Blisterpackung durch Abziehen des Verschlusses öffnen. Das BAXJECT III-System aus der Blisterpackung nehmen.
- 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.
- 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 (Abbil-

dung 2). Das System nicht neigen, bis der Transfer abgeschlossen ist.

- 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.

Abb. 1



Abb. 2

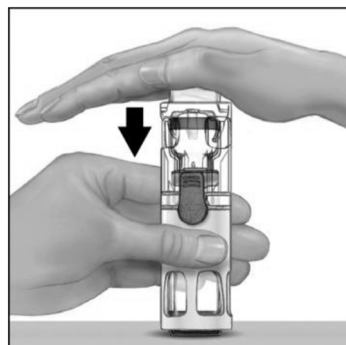
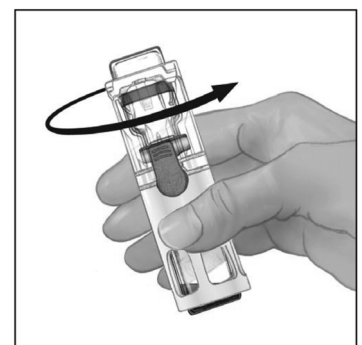


Abb. 3



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:
8. Januar 2018

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 250 I.E./ 500 I.E./ 1000 I.E./ 1500 I.E./ 2000 I.E./ 3000 I.E.
 Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

ADVATE 250 I.E.

Jede Durchstechflasche enthält nominal 250 I.E. rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS) Octocog alfa. ADVATE 250 I.E. enthält ungefähr 125 I.E./ml des Blutgerinnungsfaktors VIII vom Menschen (r-DNS) Octocog alfa nach Rekonstitution in 2 ml Lösungsmittel bzw. 50 I.E./ml des Blutgerinnungsfaktors VIII vom Menschen (r-DNS) Octocog alfa nach Rekonstitution in 5 ml Lösungsmittel.

ADVATE 500 I.E.

Jede Durchstechflasche enthält nominal 500 I.E. rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS) Octocog alfa. ADVATE 500 I.E. enthält ungefähr 250 I.E./ml des Blutgerinnungsfaktors VIII vom Menschen (r-DNS) Octocog alfa nach Rekonstitution in 2 ml Lösungsmittel bzw. 100 I.E./ml des Blutgerinnungsfaktors VIII vom Menschen (r-DNS) Octocog alfa nach Rekonstitution in 5 ml Lösungsmittel.

ADVATE 1000 I.E.

Jede Durchstechflasche enthält nominal 1000 I.E. rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS) Octocog alfa. ADVATE 1000 I.E. enthält ungefähr 500 I.E./ml des Blutgerinnungsfaktors VIII vom Menschen (r-DNS) Octocog alfa nach Rekonstitution in 2 ml Lösungsmittel bzw. 200 I.E./ml des Blutgerinnungsfaktors VIII vom Menschen (r-DNS) Octocog alfa nach Rekonstitution in 5 ml Lösungsmittel.

ADVATE 1500 I.E.

Jede Durchstechflasche enthält nominal 1500 I.E. rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS) Octocog alfa. ADVATE 1500 I.E. enthält ungefähr 750 I.E./ml des Blutgerinnungsfaktors VIII vom Menschen (r-DNS) Octocog alfa nach Rekonstitution in 2 ml Lösungsmittel bzw. 300 I.E./ml des Blutgerinnungsfaktors VIII vom Menschen (r-DNS) Octocog alfa nach Rekonstitution in 5 ml Lösungsmittel.

ADVATE 2000 I.E.

Jede Durchstechflasche enthält nominal 2000 I.E. rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS) Octocog alfa. ADVATE 2000 I.E. enthält ungefähr 400 I.E./ml des Blutgerinnungsfaktors VIII vom Menschen (r-DNS) Octocog alfa nach Rekonstitution.

ADVATE 3000 I.E.

Jede Durchstechflasche enthält nominal 3000 I.E. rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII (rDNS) Octocog alfa. ADVATE 3000 I.E. enthält ungefähr 600 I.E./ml des Blutgerinnungsfaktors VIII vom Menschen (r-DNS) Octocog alfa nach Rekonstitution.

Die Aktivität (Internationale Einheiten) wird unter Verwendung des chromogenen Assays des Europäischen Arzneibuchs bestimmt. Die spezifische Aktivität von ADVATE beträgt ca. 4.000–10.000 I.E./mg Protein.

Octocog alfa (Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen (r-DNS)) ist ein gereinigtes Protein aus 2332 Aminosäuren. Es wird mittels rekombinanter DNS-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt. Zubereitet ohne Zusatz eines (exogenen) menschlichen oder tierischen Proteins während des Zellkultur-Prozesses, der Reinigung und der Endformulierung.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

0,45 mmol Natriumchlorid (10 mg) pro Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Pulver: weiße bis gelbliche, pulvrige Substanz

Lösungsmittel: klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). ADVATE ist für alle Altersgruppen indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter der Überwachung eines Arztes erfolgen, der mit der Behandlung der Hämophilie vertraut ist. Für den Fall einer Anaphylaxie muss eine entsprechende Notfallausrüstung unmittelbar zur Verfügung stehen.

Dosierung

Die Dosis und Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem Schweregrad des Faktor VIII-Mangels, nach dem Ort und

dem Ausmaß der Blutung und dem klinischen Zustand des Patienten.

Die Zahl der Einheiten des Faktors VIII wird in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, entsprechend dem WHO-Standard für Faktor VIII-Produkte. Die Faktor VIII-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (relativ zur Aktivität normalen menschlichen Plasmas) oder in I.E. (relativ zum 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 menschlichen Plasma.

Bedarfsbehandlung

Die Berechnung der erforderlichen Faktor VIII-Dosis 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 erhöht. Die erforderliche Dosis wird mit folgender Formel berechnet:

$$\text{Erforderliche Einheiten (I.E.)} = \text{Körpergewicht (kg)} \times \text{gewünschter Faktor-VIII-Anstieg (\%)} \times 0,5$$

Bei folgenden hämorrhagischen Ereignissen soll die Faktor VIII-Aktivität im entsprechenden Zeitraum nicht unter die angegebenen Plasmaspiegel (in % der Norm oder in I.E./dl) sinken. Die untenstehende Tabelle 1 enthält Richtwerte für die Dosierung bei Blutungen und chirurgischen Eingriffen:

Die Dosis und Häufigkeit der Verabreichung sollen entsprechend der klinischen Wirksamkeit des Produktes im Einzelfall angepasst werden. Unter bestimmten Umständen (z. B. Anwesenheit eines niedrigen Inhibitoriters) können höhere Dosierungen als die mit der Formel berechneten notwendig sein.

Tabelle 1: Dosierungsanleitung bei Blutungsereignissen und Operationen

Grad der Blutung/ Art des chirurgischen Eingriffs	Erforderlicher Faktor-VIII-Plasmaspiegel (% oder I.E./dl)	Häufigkeit der Dosierung (Stunden)/ Behandlungsdauer (Tage)
Blutung		
Gelenkblutung im Frühstadium, Muskelblutungen oder Blutungen im Mund.	20–40	Injektion alle 12–24 Stunden (8–24 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren) für mind. 1 Tag wiederholen, bis die Blutung – angezeigt durch Schmerzen – steht oder Heilung erreicht ist.
Ausgeprägtere Gelenkblutung, Muskelblutung oder Hämatom.	30–60	Injektion alle 12–24 Stunden (8–24 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren) für 3–4 Tage oder länger wiederholen, bis die Schmerzen und die akute Beeinträchtigung beseitigt sind.
Lebensbedrohliche Blutungen.	60–100	Injektion alle 8–24 Stunden (6–12 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren) wiederholen, bis die Gefahr für den Patienten vorüber ist.
Chirurgische Eingriffe		
<i>Kleinere Eingriffe</i> Einschließlich Zahnextraktion.	30–60	Alle 24 Stunden (12–24 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren) für mind. 1 Tag bis die Wundheilung erreicht ist.
<i>Größere Eingriffe</i>	80–100 (prä- und postoperativ)	Injektion alle 8–24 Stunden (6–24 Stunden bei Patienten unter 6 Jahren) bis zu angemessener Wundheilung wiederholen, dann Therapie für noch mind. 7 Tage fortsetzen, um eine Faktor VIII-Aktivität von 30–60 % (I.E./dl) aufrechtzuerhalten.

Während des Behandlungsverlaufes ist zur Steuerung der zu verabreichenden Dosis und der Häufigkeit der Injektionen eine angemessene Bestimmung der Faktor VIII-Plasmaspiegel angeraten. Besonders bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der Substitutionstherapie durch Bestimmung der Faktor VIII-Aktivität im Plasma unerlässlich. Einzelne Patienten können sich in ihrer Reaktion auf Faktor VIII unterscheiden, verschiedene *in vivo Recovery* erreichen und unterschiedliche Halbwertszeiten aufweisen.

Prophylaxe

Zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A sollen Dosen zwischen 20 und 40 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht im Abstand von 2–3 Tagen gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung bei der Bedarfsbehandlung von pädiatrischen Patienten (im Alter von 0 bis 18 Jahren) ist die gleiche wie bei erwachsenen Patienten. Bei Patienten unter sechs Jahren wird zur Prophylaxe die Gabe von Dosen zwischen 20 und 50 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht drei bis viermal wöchentlich empfohlen.

Art der Anwendung

ADVATE soll intravenös verabreicht werden. Wenn es nicht durch medizinisches Personal verabreicht werden soll, ist vorher ein entsprechendes Training erforderlich.

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

Nach der Rekonstitution ist die Lösung klar, farblos und frei von Fremdkörpern. Sie hat einen pH-Wert zwischen 6,7 und 7,3.

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Maus- oder Hamsterproteine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Es sind Fälle von allergischen Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, nach Anwendung von ADVATE berichtet worden. Das Produkt enthält Spuren von Maus- und Hamsterproteinen. Wenn Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion auftreten, sollen die Patienten die Behandlung sofort abbrechen und ihren Arzt kontaktieren. Sie sollen über die frühen Anzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion wie z. B. Ausschlag, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Keuchatmung, Hypotonie und Anaphylaxie aufgeklärt sein.

Im Falle eines Schocks sollte die medizinische Standardschocktherapie durchgeführt werden.

Das Injektionsvolumen für ADVATE, aufgelöst in 2 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, ist gering und somit ist die

Zeit für eine Reaktion, d. h. das Anhalten der Injektion, bei einer Überempfindlichkeitsreaktion kürzer. Daher ist bei der intravenösen Verabreichung von ADVATE in 2 ml Lösungsmittel Vorsicht geboten, insbesondere bei Kindern.

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.

Falsche Anwendung von ADVATE

Die falsche Anwendung (intra-arteriell oder paravenös) von ADVATE, aufgelöst in 2 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, kann zu leichten, kurzfristigen Reaktionen an der Injektionsstelle führen, wie z. B. blaue Flecken und Erythem.

Katheterbedingte Komplikationen bei der Behandlung

Falls ein zentralvenöser Zugang erforderlich sein sollte, ist auf Komplikationen, z. B. lokale Infektionen, Bakteriämie und Katheterthrombose zu achten.

Hinweis zu den sonstigen Bestandteilen

Dieses Arzneimittel enthält nach der Rekonstitution 0,45 mmol Natrium (10 mg) pro

Durchstechflasche. Dies muss bei Patienten, die einer natriumkontrollierten Diät unterliegen, berücksichtigt werden.

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von ADVATE den Namen und die Chargennummer des Produkts zu notieren, damit jederzeit ein Zusammenhang zwischen Patient und Produktcharge hergestellt werden kann.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen gelten für Erwachsene und Kinder gleichermaßen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Untersuchungen zur Wechselwirkung von ADVATE mit anderen Arzneimitteln durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien wurden mit Faktor VIII nicht durchgeführt. Aufgrund des seltenen Auftretens der Hämophilie A bei Frauen liegen über die Anwendung von Faktor VIII während der Schwangerschaft und Stillzeit keine Erfahrungen vor. Deshalb sollte in der Schwangerschaft und Stillzeit Faktor VIII nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewendet werden.

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

ADVATE hat keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die klinischen Studien für ADVATE wurden mit 418 Patienten durchgeführt, die ADVATE mindestens einmal angewendet haben. Dabei wurden insgesamt 93 Fälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (ADR) gemeldet. Die am häufigsten aufgetretenen ADR waren die Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern gegen Faktor VIII (Inhibitoren), Kopfschmerzen und Fieber.

Überempfindlichkeits- oder allergische Reaktionen (wie z. B. Angioödem, Brennen an der Infusionsstelle, Frösteln, Hitzegefühl, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Ausschlag, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, nervöse Unruhe, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Paraesthesie, Erbrechen, Keuchatmung) wurden selten beobachtet und können in manchen Fällen zu schweren anaphylaktischen Reaktionen (einschließlich Schock) führen.

Möglich ist auch die Bildung von Antikörpern gegen Maus- und Hamsterproteine mit den entsprechenden Überempfindlichkeitsreaktionen.

Bei Patienten mit Hämophilie A, die mit Faktor VIII, einschließlich ADVATE, behandelt werden, können sich neutralisierende

Tabelle 2: Häufigkeit der Nebenwirkungen (ADRs) in klinischen Studien und aus spontanen Meldungen

MedDRA Standard Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit ^a
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Influenza	Gelegentlich
	Kehlkopfentzündung	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Faktor-VIII-Inhibition	Gelegentlich (PTPs) ^d Sehr häufig (PUPs) ^d
	Lymphangitis	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaktische Reaktion	Nicht bekannt
	Überempfindlichkeit ^c	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Häufig
	Schwindel	Gelegentlich
	Gedächtnisstörungen	Gelegentlich
	Synkope	Gelegentlich
	Tremor	Gelegentlich
	Migräne	Gelegentlich
	Geschmacksstörungen	Gelegentlich
Augenerkrankungen	Augenentzündung	Gelegentlich
Herzkrankungen	Palpitationen	Gelegentlich
Gefäßkrankungen	Hämatom	Gelegentlich
	Hitzewallungen	Gelegentlich
	Blässe	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Atemnot	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall	Gelegentlich
	Oberbauchschmerzen	Gelegentlich
	Übelkeit	Gelegentlich
	Erbrechen	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Juckreiz	Gelegentlich
	Hautausschlag	Gelegentlich
	Übermäßiges Schwitzen	Gelegentlich
	Urtikaria	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Häufig
	Peripheres Ödem	Gelegentlich
	Brustschmerzen	Gelegentlich
	Brustkorbbeschwerden	Gelegentlich
	Schüttelfrost	Gelegentlich
	Anomales Gefühl	Gelegentlich
	Hämatom an der Gefäßpunkionsstelle	Gelegentlich
	Müdigkeit	Nicht bekannt
	Reaktion an der Injektionsstelle	Nicht bekannt
	Unwohlsein	Nicht bekannt
Untersuchungen	Erhöhte Monozytenzahl	Gelegentlich
	Abfall des Blutgerinnungsfaktor VIII ^b	Gelegentlich
	Hämatokritabfall	Gelegentlich
	Auffällige Laborwerte	Gelegentlich
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Komplikationen nach der Behandlung	Gelegentlich
	Blutung nach der Behandlung	Gelegentlich
	Reaktion am Verabreichungsort	Gelegentlich

^a) Berechnet anhand der Summe der Patienten, die ADVATE erhielten (418).
^b) Der unerwartete Abfall des Blutgerinnungsfaktor VIII-Spiegels trat postoperativ (10.–14. postoperativer Tag) bei einem Patienten unter kontinuierlicher ADVATE-Infusion auf. Die Blutgerinnung wurde während der ganzen Zeit aufrechterhalten und sowohl die Faktor VIII-Spiegel im Plasma als auch die Clearance-Rate zeigten am 15. postoperativen Tag wieder ausreichende Werte. Nach Beendigung der kontinuierlichen Infusion wurden Tests auf Faktor VIII-Inhibitoren durchgeführt und waren am Ende der Studie negativ.
^c) Die ADRs werden im folgenden Abschnitt erläutert.
^d) Die Häufigkeit basiert auf Studien mit allen FVIII-Produkten, wozu auch Patienten mit schwerer Hämophilie A gehörten. PTPs = vorbehandelte Patienten, PUPs = zuvor unbehandelte Patienten.

Antikörper (Inhibitoren) entwickeln. Bei Auftreten solcher Inhibitoren wird sich dieser Zustand in einem unzureichenden klinischen Ansprechen manifestieren. In diesem Fall wird empfohlen, Kontakt mit einem auf Hämophilie spezialisierten Zentrum aufzunehmen.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Nebenstehende Tabelle 2 gibt die Häufigkeit der Nebenwirkungen in klinischen Studien sowie aus spontanen Meldungen an. Die Tabelle folgt der Systemorganklassifizierung der MedDRA-Terminologie (SOC und bevorzugte Begriffe).

Die Häufigkeitskategorien sind nach folgenden Kriterien definiert: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten < 1/10.000, nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der Häufigkeiten sind die Nebenwirkungen nach absteigender Schwere aufgeführt.

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Spezifische Nebenwirkungen aufgrund herstellungsbedingter Rückstände

Von den 229 behandelten, auf Antikörper gegen CHO-Zellprotein getesteten Patienten zeigten 3 in der linearen Regressionsanalyse einen statistisch signifikanten Aufwärtstrend der Titer. 4 dieser Patienten wiesen anhaltende Peaks oder vorübergehende Spitzen auf, ein Patient zeigte beides, wies aber keinerlei klinische Symptome auf. Von den 229 behandelten, auf Antikörper gegen murines IgG getesteten Personen, zeigten 10 einen statistisch signifikanten Aufwärtstrend der Titer, 2 der Patienten wiesen einen anhaltenden Peak oder eine vorübergehende Spitze auf, ein Patient zeigte beides. Bei 4 dieser Patienten wurde nach wiederholter Verabreichungen des Studienprodukts vereinzelt über das Auftreten von Urtikaria, Pruritus, Hautausschlag und eine erhöhte Anzahl eosinophiler Granulozyten berichtet.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen vom allergischen Typ einschließlich Anaphylaxie äußern sich in Schwindel, Parästhesien, Hautausschlag, Hitzegefühl, Schwellungen des Gesichts, Urtikaria und Juckreiz.

Kinder und Jugendliche

Außer bei der Entwicklung von Inhibitoren bei zuvor unbehandelten pädiatrischen Patienten (PUPs) und katheterbedingten Komplikationen wurden in den klinischen Studien keine altersspezifischen Unterschiede in den Nebenwirkungen beobachtet.

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 dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut,

Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen,
Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234,
Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome durch Überdosierung mit rekombinanten Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen sind nicht bekannt.

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 Proteinen (Faktor VIII und von-Willebrand-Faktor) mit unterschiedlichen, physiologischen Funktionen. ADVATE enthält rekombinanten Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa), ein Glykoprotein, das äquivalent zum Glykoprotein ist, das im menschlichen Plasma auftritt.

Octocog alfa ist ein Glykoprotein, das aus 2332 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von ca. 280 kD besteht. Wird einem Hämophilie-A-Patienten Octocog alfa injiziert, so bindet sich dieser im Blutkreislauf an den endogenen von-Willebrand-Faktor. Der aktivierte Faktor VIII wirkt als Cofaktor für den aktivierten Faktor IX und beschleunigt die Bildung von aktiviertem Faktor X aus Faktor X. Der aktivierte Faktor X wandelt Prothrombin in Thrombin um. Dieses setzt dann Fibrin aus Fibrinogen frei und die Gerinnselbildung kann erfolgen. Hämophilie A ist eine geschlechtsgebundene, erbliche Störung der Blutgerinnung aufgrund erniedrigter Faktor VIII-Spiegel. Dies führt, entweder spontan oder in Folge unfallbedingter oder chirurgischer Traumata, zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen. Die Faktor VIII-Plasmaspiegel werden durch die Substitutionstherapie erhöht, wodurch eine vorübergehende Korrektur des Faktor VIII-Mangels und der Blutungsneigung erfolgt.

Es wurden Daten zur Immuntoleranzinduktion (ITI) bei Patienten mit Inhibitoren erfasst. In einer Teilstudie der PUP-Studie 060103 wurden ITI-Behandlungen bei 11 PUPs dokumentiert. Eine retrospektive Auswertung

von Patientendaten erfolgte für 30 Probanden mit ITI (Studie 060703). Die Erfassung von Registerdaten dauert noch an.

In Studie 060201 wurden zwei Langzeitprophylaxe-Behandlungsschemata bei 53 PTPs verglichen: ein individualisiertes PK-basiertes Dosierungsregime (innerhalb eines Bereich von 20 bis 80 I.E. des Faktors VIII pro kg Körpergewicht in Intervallen von 72 ± 6 Stunden, n = 23) mit einem standardmäßigen Prophylaxe-Dosierungsregime (20 bis 40 I.E./kg alle 48 ± 6 Stunden, n = 30). Das PK-basierte Dosierungsregime (entsprechend einer spezifischen Formel) war darauf ausgerichtet, Faktor VIII im 72-stündigen Intervall zwischen den Dosen auf Talspiegeln von ≥ 1 % zu halten. Die Daten aus dieser Studie zeigen, dass die zwei Prophylaxe-Dosierungsregime in Bezug auf die Senkung der Rate von Blutungen vergleichbar sind.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für ADVATE eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor A) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kinder und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Alle Pharmakokinetikstudien mit ADVATE wurden an vorbehandelten Patienten mit schwerer oder mittelschwerer Hämophilie A (Basiswert der Faktor VIII-Aktivität ≤ 2 %) durchgeführt. Die Auswertung der Plasmaproben fand in einem Zentrallabor unter Verwendung eines Einstufen-Gerinnungstests statt.

Insgesamt 195 Probanden mit schwerer Hämophilie A (Basiswert der Faktor-VIII-Aktivität < 1 %) lieferten PK-Parameter, die in die pharmakokinetische Per-Protocol-Analyse aufgenommen wurden. Zur Zusammenfassung der PK-Parameter, bei denen Alter als Alter zum Zeitpunkt der PK-basierten Infusion definiert war, wurden in dieser Analyse die Kategorien Kleinkinder (1 Monat bis < 2 Jahre), Kinder (2 bis < 5 Jahre), ältere Kinder (5 bis < 12 Jahre), Jugendliche (12 bis < 18 Jahre) und Erwachsene (ab 18 Jahren) verwendet.

Siehe Tabelle 3

Die Sicherheit und hämostatische Wirksamkeit von ADVATE ist in der pädiatrischen Population ähnlich wie bei erwachsenen Patienten. Die Recovery und gemessene Halbwertszeit war bei Kleinkindern (unterhalb von 6 Jahren) um ca. 20 % niedriger als bei Erwachsenen, was an dem höheren Plasmavolumen pro kg Körpergewicht bei jüngeren Patienten liegen könnte.

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten über den Einsatz von ADVATE bei bisher unbehandelten Patienten vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht klinische Daten, basierend auf den Studien zu Sicherheitspharmakologie, zu akuter, wiederholter und lokaler Toxizität und zu Genotoxizität, zeigen kein spezielles Risiko für den Menschen.

Einer lokalen Verträglichkeitsstudie mit Kaninchen zufolge wurde ADVATE, das in 2 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke aufgelöst wurde, nach intravenöser Verabreichung gut vertragen. Nach intraarterieller und paravenöser Anwendung wurde eine leichte, vorübergehende Rötung an der Injektionsstelle beobachtet. Es wurden jedoch keine korrelierenden histopathologischen Veränderungen beobachtet, was auf die vorübergehende Natur dieses Ergebnisses hinweist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Pulver
- Mannitol
- Natriumchlorid
- Histidin
- Trehalose
- Calciumchlorid
- Trometamol
- Polysorbat 80
- Glutathion (reduziert).

Lösungsmittel
Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

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

Tabelle 3: Zusammenfassung der pharmakokinetischen Parameter von ADVATE nach Altersgruppe bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (Basiswert der Faktor-VIII-Aktivität < 1 %)

Parameter (Mittel ± Standardabweichung)	Kleinkinder (n = 5)	Kinder (n = 30)	Ältere Kinder (n = 18)	Jugendliche (n = 33)	Erwachsene (n = 109)
AUC insgesamt (I.E.*h/dl)	1362,1 ± 311,8	1180,0 ± 432,7	1506,6 ± 530,0	1317,1 ± 438,6	1538,5 ± 519,1
Angepasste inkrementelle Recovery bei C _{max} (I.E./dl pro IE/kg) ^a	2,2 ± 0,6	1,8 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6
Halbwertszeit (h)	9,0 ± 1,5	9,6 ± 1,7	11,8 ± 3,8	12,1 ± 3,2	12,9 ± 4,3
Maximale Plasmakonzentration nach der Infusion (I.E./dl)	110,5 ± 30,2	90,8 ± 19,1	100,5 ± 25,6	107,6 ± 27,6	111,3 ± 27,1
Mittlere Verweildauer (h)	11,0 ± 2,8	12,0 ± 2,7	15,1 ± 4,7	15,0 ± 5,0	16,2 ± 6,1
Verteilungsvolumen im Steady-State (dl/kg)	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2
Clearance (ml/kg*h)	3,9 ± 0,9	4,8 ± 1,5	3,8 ± 1,5	4,1 ± 1,0	3,6 ± 1,2

^a Errechnet als (C_{max}-Basiswert der Faktor-VIII-Aktivität) geteilt durch die Dosis in I.E./kg, wobei C_{max} der maximale Faktor-VIII-Messwert nach der Infusion ist.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach der Rekonstitution

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt unmittelbar nach der Rekonstitution verbraucht werden. Die chemischen und physikalischen Daten zeigen jedoch eine Stabilität von 3 Stunden bei 25 °C.

Während der Haltbarkeitsdauer kann das Produkt einmal für maximal sechs Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) aufbewahrt werden. Das Ende der 6-monatigen Raumtemperaturlagerung sollte auf dem Umkarton vermerkt werden. Das Produkt darf nicht wieder gekühlt gelagert werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

ADVATE mit BAXJECT II-Gerät: Die Pulverdurchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

ADVATE im BAXJECT III-System: Bewahren Sie die versiegelte Blisterpackung im Umkarton auf, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Durchstechflasche für das Pulver und die Durchstechflasche mit 2 ml oder 5 ml Lösungsmittel bestehen aus Glas Typ I und sind mit Chlorobutyl-Gummistopfen verschlossen. Das Produkt wird in einer der folgenden Konfigurationen bereitgestellt:

ADVATE 250 I.E./ 500 I.E./ 1000 I.E./ 1500 I.E.

– mit BAXJECT II-Gerät: Jede Einzelpackung besteht aus einer Durchstechflasche mit Pulver, einer Durchstechflasche mit 2 ml oder 5 ml Lösungsmittel und einem Gerät zur Rekonstitution (BAXJECT II).

ADVATE 250 I.E./ 500 I.E./ 1000 I.E./ 1500 I.E.

– im BAXJECT III-System: Jede Einzelpackung enthält ein für die Verwendung vorbereitetes BAXJECT III-System in einer versiegelten Blisterpackung (die Pulverdurchstechflasche und die Durchstechflasche mit 2 ml oder 5 ml Lösungsmittel sind bereits zur Rekonstitution in dem System vormontiert).

ADVATE 2000 I.E./ 3000 I.E.

– mit BAXJECT II-Gerät: Jede Einzelpackung besteht aus einer Durchstechflasche mit Pulver, einer Durchstechflasche mit 5 ml Lösungsmittel und einem Gerät zur Rekonstitution (BAXJECT II).

ADVATE 2000 I.E./ 3000 I.E.

– im BAXJECT III System: Jede Einzelpackung enthält ein für die Verwendung vorbereitetes BAXJECT III System in einer versiegelten Blisterpackung (die Pulverdurchstechflasche und die Durchstechflasche mit 5 ml Lösungsmittel sind bereits zur Rekonstitution in dem System vormontiert).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

ADVATE wird nach dem Auflösen des Produktes intravenös verabreicht.

Die rekonstituierte Lösung sollte einer Sichtprüfung auf Fremdkörper und/oder Verfärbungen unterzogen werden.

Nach der Rekonstitution ist die Lösung klar, farblos und frei von Fremdpartikeln.

Verwenden Sie keine Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen enthalten.

- Zur Verabreichung ist eine Luer-Lock-Spritze erforderlich.
- Innerhalb von drei Stunden nach Rekonstitution verwenden.
- Nach Rekonstitution nicht mehr kühlen.
- Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Rekonstitution mit dem BAXJECT II-Gerät

- Zur Rekonstitution nur das beige-packte sterilisierte Wasser für Injektionszwecke und das Gerät zur Rekonstitution verwenden.
- Den BAXJECT II-Gerätesatz nicht verwenden, wenn seine sterile Barriere durchbrochen, seine Verpackung beschädigt ist oder Zeichen einer Manipulation aufweist.
- Auf aseptische Arbeitsweise achten

1. Wenn das Produkt noch im Kühlschrank gelagert wird, beide Durchstechflaschen mit ADVATE Pulver und Lösungsmittel aus dem Kühlschrank nehmen und Raumtemperatur (zwischen 15 und 25 °C) erreichen lassen.
2. Hände sorgfältig mit Seife und warmem Wasser waschen.
3. Schutzkappen von den Durchstechflaschen mit Pulver und Lösungsmittel entfernen.
4. Gummistopfen mit Alkoholtupfern reinigen. Die Durchstechflaschen auf eine ebene Oberfläche stellen.
5. Die Verpackung des BAXJECT II öffnen, indem die Schutzfolie abgezogen wird ohne dabei den Packungsinhalt zu berühren (Abb. a). Das Transfersystem nicht aus der Verpackung nehmen. Den BAXJECT II-Gerätesatz nicht verwenden, wenn seine sterile Barriere durchbrochen, seine Verpackung beschädigt ist oder Zeichen einer Manipulation aufweist.
6. Die Öffnung nach unten drehen und den durchsichtigen Plastikdorn durch den Gummistopfen der Lösungsmitteldurchstechflasche drücken. Nun die Verpackung vom BAXJECT II abnehmen (Abb. b). Die blaue Schutzkappe nicht vom BAXJECT II entfernen.
7. Zum Auflösen nur das beige-packte sterilisierte Wasser für Injektionszwecke und das beige-packte Rekonstitutionsset verwenden. Das System, bestehend aus dem BAXJECT II und der Lösungsmitteldurchstechflasche, nun wenden, so dass sich die Lösungsmitteldurchstechflasche oben befindet. Den weißen Dorn des BAXJECT II durch den Gummistopfen der ADVATE-Pulverdurchstechflasche drücken. Durch das Vakuum wird das Lö-

sungsmittel in die ADVATE-Pulverdurchstechflasche gezogen (Abb. c).

8. Vorsichtig schwenken bis die gesamte Substanz vollständig gelöst ist. Vergewissern Sie sich, dass sich das ADVATE-Pulver vollständig aufgelöst hat, da sonst nicht die gesamte rekonstituierte Lösung durch den Filter im BAXJECT II gedrückt wird. Das Produkt löst sich rasch (üblicherweise in weniger als 1 Minute). Nach Rekonstitution sollte die Lösung klar, farblos und frei von Fremdpartikeln sein.

Abb. a

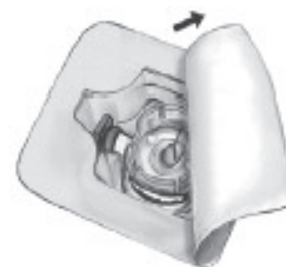


Abb. b



Abb. c

Rekonstitution mit dem BAXJECT III-System

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

1. Wenn das Produkt noch im Kühlschrank gelagert wird, die versiegelte Blisterpackung (mit Pulver- und Lösungsmitteldurchstechflaschen vormontiert in das System zur Rekonstitution) aus dem Kühlschrank nehmen und Raumtemperatur (zwischen 15°C und 25°C) erreichen lassen.
2. Hände sorgfältig mit Seife und warmem Wasser waschen.
3. Die ADVATE-Verpackung durch Abziehen des Verschlusses öffnen. Das BAXJECT III-System aus der Blisterpackung nehmen.
4. Die ADVATE Pulverdurchstechflasche auf eine ebene Fläche stellen, wobei sich die Lösungsmitteldurchstechflasche oben befindet (Abb. 1). Die Lösungsmitteldurchstechflasche ist mit einem blauen Streifen gekennzeichnet. Die blaue Kappe nicht entfernen, bis dies in einem späteren Schritt verlangt wird.
5. Mit einer Hand die ADVATE Pulverdurchstechflasche im BAXJECT III-System festhalten, mit der anderen Hand die Lösungsmitteldurchstechflasche fest nach unten drücken, bis das System vollständig zusammengedrückt ist und das Lösungsmittel nach unten in die ADVATE-Durchstechflasche fließt (Abb. 2). Das System nicht neigen, bis der Transfer abgeschlossen ist.
6. Überprüfen Sie, ob das Lösungsmittel vollständig übertragen wurde. Vorsichtig schwenken bis die gesamte Substanz vollständig gelöst ist. Vergewissern Sie sich, dass sich das ADVATE-Pulver vollständig aufgelöst hat, da sonst nicht die gesamte rekonstituierte Lösung durch den Gerätefilter gelangt. Das Produkt löst sich rasch (üblicherweise in weniger als 1 Minute). Nach Rekonstitution sollte die Lösung klar, farblos und frei von Fremdpartikeln sein.

Abb. 1

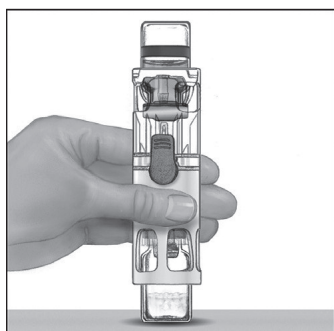


Abb. 2

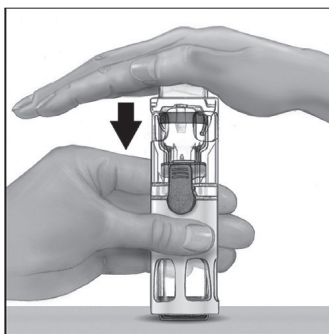
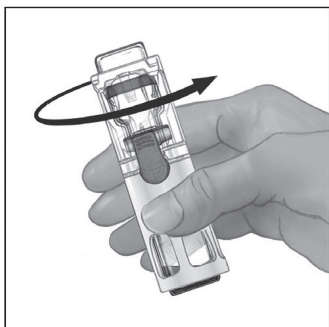


Abb. 3



Verabreichung

Auf aseptische Arbeitsweise achten.

Wenn es Lösung und Behältnisse zulassen, sind Parenteralia vor der Verabreichung immer auf Schwebeteilchen zu überprüfen. Nur klare, farblose Lösungen verwenden.

1. Die blaue Schutzkappe vom BAXJECT II/ BAXJECT III entfernen. **Keine Luft in die Spritze aufziehen.** Die Spritze an den BAXJECT II/BAXJECT III anschließen.
2. Das System umdrehen (mit der Konzentrat-Durchstechflasche nach oben). Die rekonstituierte Lösung durch langsames Zurückziehen des Kolbens in die Spritze aufziehen.
3. Die Spritze entfernen.
4. Das Miniinfusionsset an die Spritze anschließen und das Präparat intravenös injizieren. Die Lösung sollte langsam, mit einer Geschwindigkeit die dem Patienten angenehm ist und maximal 10 ml/Minute beträgt, verabreicht werden. Der Puls des Patienten sollte vor und während der Verabreichung von ADVATE gemessen werden. Eine deutliche Erhöhung der Pulsfrequenz kann durch Verlangsamen oder zeitweiliges Unterbrechen der Injektion meist sofort wieder gesenkt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

7. INHABER DER ZULASSUNG

Baxter AG
Industriestraße 67
A-1221 Wien
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/03/271/001-020

9. DATUM DER ERSTEN ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
02. März 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Dezember 2013

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt