



▼ 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

ADYNOVI 3000 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.

ADYNOVI 3000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Jede Durchstechflasche enthält nominal 3000 I.E. Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen (rDNA, Rurioctocog alfa pegol), entsprechend einer Konzentration von 600 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 3800–6000 I.E./mg Protein.

Rurioctocog alfa pegol (PEGylierter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen [rDNA]) ist ein aus 2 332 Aminosäuren bestehendes Protein mit einem Molekulargewicht von ca. 280 kDa, verknüpft mit einem Polyethylenglykol (PEG) mit einem Molekulargewicht von 20 kDa. Es 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 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 Aus-

maß der Blutung sowie dem klinischen Zustand des Patienten.

Die Anzahl der verabreichten Faktor-VIII-Einheiten wird in internationalen Einheiten (I.E.) entsprechend dem aktuellen Konzentratstandard der WHO (World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation) 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 Abschnitte 5.1 und 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. Derzeit vorliegende Daten für Patienten unter 12 Jahren werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben. Dosisanpassungen und die Häufigkeit der Verabreichung können auf Grundlage der erzielten FVIII-Spiegel und der individuellen Blutungsneigung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Art der Anwendung

ADYNOVI ist zur intravenösen Anwendung. Die Verabreichungsgeschwindigkeit sollte sich nach dem Befinden des Patienten richten, wobei eine maximale Injektionsrate

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 Beeinträchtigung 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.

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

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeit

Im Zusammenhang mit ADYNOVI wurden allergische Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, berichtet. 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 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 das Risiko innerhalb der ersten 50 Expositionstage am größten ist, jedoch während des gesamten Lebens fortbesteht und mit der Häufigkeit „gelegentlich“ auftritt.

Die klinische Relevanz der Inhibitorentwicklung ist abhängig vom Titer des Inhibitors, wobei niedrige Titer ein geringeres Risiko für ein ungenügendes klinisches Ansprechen aufweisen als hochtitrige Inhibitoren.

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 geeig-

neten 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

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 12,42 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 0,62 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Abhängig von Körpergewicht und Dosierung kann ein Patient mehr als eine Durchstechflasche erhalten. Dies sollte bei einer Anwendung bei Patienten unter kochsalzreicher Diät berücksichtigt werden. Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von ADYNOVI an einen Patienten den Namen und die Chargennummer des Arzneimittels zu notieren, um eine Verbindung zwischen dem Patienten und der Charge des Arzneimittels herzustellen.

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 oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrs-



tüchtigkeit 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 (siehe Abschnitt 5.1).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von ADYNOVI wurde in sechs abgeschlossenen, multizentrischen, prospektiven, offenen klinischen Studien und in einer noch laufenden klinischen Studie mit 365 zuvor behandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A (Faktor VIII unter 1 % des Normalwerts) untersucht, die mindestens eine Dosis ADYNOVI erhielten.

In obestehender 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 bzw. 2975 Expositionstagen (EDs) 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

Tabelle 2: Für ADYNOVI gemeldete Nebenwirkungen

MedDRA-Standard-Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Faktor-VIII-Inhibition	Gelegentlich (PTPs)*
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Gelegentlich
	Anaphylaktische Reaktion**	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Sehr häufig
	Schwindelgefühl	Häufig
Augenerkrankungen	Okuläre Hyperämie	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	flüchtige Hautrötungen	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	Häufig
	Übelkeit	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag	Häufig
	Ausschlag mit Juckreiz	Gelegentlich
	Urtikaria	Häufig
Untersuchungen	Eosinophilenzahl erhöht	Gelegentlich
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	Gelegentlich

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

Die angegebenen Häufigkeiten wurden unter Berücksichtigung aller unerwünschten Ereignisse berechnet, unabhängig davon, ob sie im Zusammenhang mit der Behandlung stehen oder nicht.

** Nach der Markteinführung beobachtete Nebenwirkung.

Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das 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.

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 geschlechtsgebundene Erbkrankheit 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).

Immunogenität

Keiner der Patienten, die an einer oder mehreren der 6 abgeschlossenen Studien mit vorbehandelten Patienten (PTPs) teilnahmen, entwickelte persistierende neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) gegen FVIII mit einem Titer von $\geq 0,6$ BU/ml (basierend auf dem modifizierten Nijmegen-Bethesda-Assay). Ein Patient entwickelte während einer personalisierten Prophylaxe mit einem FVIII-Zielwert von 8–12 % vorübergehend FVIII-Inhibitoren an der niedrigsten positiven Nachweisgrenze (0,6 BU).

Aus einer laufenden Studie mit nicht vorbehandelten Patienten im Alter < 6 Jahren mit schwerer Hämophilie A liegen vorläufige Berichte über 9 Fälle einer FVIII-Inhibitor-Entwicklung in Verbindung mit der ADYNOVI-Behandlung vor.

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.

Langzeitprophylaxe bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten

Die Langzeit-Sicherheit und -Wirksamkeit von ADYNOVI zur Prophylaxe und Bedarfsbehandlung von Blutungsepisoden wurde bei 216 pädiatrischen und erwachsenen PTPs mit schwerer Hämophilie A untersucht, die entweder zuvor an anderen ADYNOVI-Studien teilgenommen hatten, oder bisher ADYNOVI-unbehandelt waren. Die Teilnehmer der vorbehandelten Population erhielten zweimal wöchentlich eine festgelegte Dosis von 40 bis 50 I.E./kg (Teilnehmer im Alter ≥ 12 Jahre) bzw. 40 bis 60 I.E./kg (Teilnehmer im Alter < 12 Jahre). Die Dosis wurde auf bis zu 80 I.E./kg zweimal wöchentlich angepasst, falls dies erforderlich war, um einen FVIII-Talspiegel von > 1 % aufrecht zu erhalten. Teilnehmer, die sich für ein personalisiertes (pharmakokinetisch individualisiertes) Prophylaxschema entschieden, erhielten mindestens zweimal wöchentlich Dosen von bis zu 80 I.E./kg pro Infusion, die auf FVIII-Talspiegel von ≥ 3 % abzielten. In Tabelle 3 auf Seite 5 ist die ABR nach Prophylaxschema, Blutungsstelle und Ätiologie dargestellt.

NB: Die ABR ist nicht vergleichbar zwischen verschiedenen Faktor-Konzentraten und verschiedenen klinischen Studien.

Die hämostatische Langzeitwirkung wurde in 910 mit ADYNOVI behandelten Blutungsepisoden untersucht und bei 88,5 % der Blutungsepisoden als ausgezeichnet oder gut eingestuft. Über alle Altersklassen hinweg wurden sowohl für das Dosierungsschema mit feststehender Dosis als auch für die PK-bestimmte Dosierung > 85 % der Blutungsbehandlungen als ausgezeichnet oder gut eingestuft. Die meisten Blutungsepisoden wurden mit einer (74,0 %) oder zwei (15,4 %) Infusionen kontrolliert.

Personalisierte Prophylaxe, PROPEL-Studie bei Jugendlichen und Erwachsenen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ADYNOVI wurden in einer prospektiven, randomisierten, offenen, multizentrischen Studie mit 121 (115 randomisierten) jugendlichen (Alter 12–18 Jahre) und erwachsenen PTPs mit schwerer Hämophilie A über einen 12-monatigen Behandlungszeitraum untersucht. In der Studie wurden 2 PK-gelenkte prophylaktische Dosierungsschemata von ADYNOVI verglichen, die bei zweimal wöchentlicher Gabe auf einen Faktor-VIII-Talspiegel von 1 bis 3 % ($n = 57$) bzw. bei einer Gabe jeden zweiten Tag ($n = 58$) von 8 bis 12 % abzielten. Der Vergleich erfolgte durch die Bewertung des Anteils an Patienten, die im zweiten 6-monatigen

Studienzeitraum eine Gesamt-ABR von 0 erreichten.

Im Durchschnitt wurden im Arm mit dem angestrebten Talspiegel von 1 bis 3 % bzw. im Arm mit dem angestrebten Talspiegel von 8 bis 12 % prophylaktische Dosen von jeweils 3866,1 I.E./kg pro Jahr (mittlere [SA] Infusionen/Woche = 2,3 [0,58]) bzw. 7532,8 I.E./kg pro Jahr (mittlere [SA] Infusionen/Woche = 3,6 [1,18]) verabreicht. Nach Dosisanpassung in den ersten 6 Monaten der Prophylaxe lagen die medianen Talspiegel im zweiten 6-Monatszeitraum (basierend auf dem einstufigen Gerinnungsassay und am Ende des geplanten Infusionsintervalls berechnet) im Arm mit dem angestrebten Talspiegel von 1 bis 3 % zwischen 2,10 I.E./dl und 3,00 I.E./dl und im Arm mit dem angestrebten Talspiegel von 8 bis 12 % zwischen 10,70 I.E./dl und 11,70 I.E./dl. Die Dosierung war in beiden Prophylaxeschemata somit generell geeignet, um die gewünschten FVIII-Talspiegel zu erreichen und aufrecht zu halten.

Der primäre Endpunkt der Studie, der Anteil der Probanden, die während des zweiten 6-Monatszeitraums eine Gesamt-ABR von 0 hatten, wurde in der ITT-Patientenpopulation nicht erreicht ($p = 0,0545$), aber in der Per-Protokoll-Population ($p = 0,0154$). Die Anteile an randomisierten Teilnehmern mit Gesamt-ABR, spontanen ABR und spontanen jährlichen Gelenkblutungsraten (AJBR) von 0 im zweiten 6-Monatszeitraum der Studie sind in Tabelle 4 dargestellt.

Siehe Tabelle 4.

NB: Die ABR ist nicht vergleichbar zwischen verschiedenen Faktor-Konzentraten und verschiedenen klinischen Studien.

Die Gesamt-ABR, spontane ABR und spontane AJBR während des zweiten 6-Monatszeitraums der Studie sind in Tabelle 5 dargestellt.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 6.

Insgesamt wurden 242 Blutungsepisoden bei 66 Teilnehmern mit ADYNOVI behandelt, davon 155 Blutungen bei 40 Teilnehmern im Talspiegel-Arm von 1 bis 3 % und 87 Blutungen bei 26 Teilnehmern im Talspiegel-Arm von 8 bis 12 %. Die meisten Blutungen (86,0 %, 208/242) wurden mit 1 oder 2 Infusionen kontrolliert. In 84,7 % (205/242) der Blutungsfälle wurde die Blutungskontrolle nach Ende der Blutungsepisode als ausgezeichnet oder gut eingestuft.

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

Tabelle 3: Annualisierte Blutungsrate (ABR) nach Prophylaxeschema (ITT-Population)

Ätiologie der Blutungsstelle	Zweimal wöchentlich (n = 186)	Alle 5 Tage (n = 56)	Alle 7 Tage (n = 15)	PK-basiert ^a (n = 25)
	Mittelwert [Punktschätzung – 95%-Konfidenzintervall]			
Gesamt	2,2 [1,85 – 2,69]	2,1 [1,54 – 2,86]	2,7 [1,44 – 5,20]	2,6 [1,70 – 4,08]
Gelenk	1,2 [0,96 – 1,58]	1,1 [0,81 – 1,55]	2,0 [0,90 – 4,62]	1,4 [0,91 – 2,17]
Spontan	1,2 [0,92 – 1,56]	1,3 [0,87 – 2,01]	1,8 [0,78 – 4,06]	1,0 [0,54 – 1,71]

Punktschätzung und 95%-Konfidenzintervalle aus einem generalisierten linearen Modell entsprechend einer negativen Binomialverteilung mit logarithmischer Funktionsverknüpfung Teilnehmer mit mehreren Dosisstufen sind in Zusammenfassungen für unterschiedliche Dosisstufen aufgeführt.

Beinhaltet sämtliche Studienteilnehmer (Erwachsene und pädiatrische Patienten unter 18 Jahren bei den zweimal wöchentlichen und PK-basierten Dosierungsgaben; keine Teilnehmer jünger als 12 Jahre bei den wiederholten 5- und 7 Tage-Gaben).

ITT = Intent to treat

n = Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten

^a Angestrebte Talwerte für die FVIII-Aktivität von $\geq 3\%$ des Normwerts

Tabelle 4: Annualisierte Blutungsrate (ABR) von 0, zweiter 6-Monatszeitraum der Studie

	Anteil an Patienten ohne Blutungen in 6 Monaten [Punktschätzung – 95%-Konfidenzintervall]	
	ITT-Population	
	Talspiegel von 1 bis 3 % (n = 57)	Talspiegel von 8 bis 12 % (n = 58)
Gesamt-ABR von 0	0,421 [0,292; 0,549]	0,621 [0,491; 0,750]
Spontane ABR von 0	0,596 [0,469; 0,724]	0,760 [0,645; 0,875]
Spontane AJBR von 0	0,649 [0,525; 0,773]	0,850 [0,753; 0,947]

ABR = Annualisierte Blutungsrate. AJBR = Annualisierte Gelenkblutungsrate. Ermittlung der annualisierten Blutungsrate durch Division der Anzahl an Blutungen durch den Beobachtungszeitraum in Jahren.

	Anteil an Patienten ohne Blutungen in 6 Monaten [Punktschätzung – 95%-Konfidenzintervall]	
	Per-Protokoll-Population	
	Talspiegel von 1 bis 3 % (n = 52)	Talspiegel von 8 bis 12 % (n = 43)
Gesamt-ABR von 0	0,404 [0,270; 0,549]	0,674 [0,515; 0,809]
Spontane ABR von 0	0,596 [0,451; 0,730]	0,814 [0,666; 0,916]
Spontane AJBR von 0	0,654 [0,509; 0,780]	0,907 [0,779; 0,974]

ABR = Annualisierte Blutungsrate. AJBR = Annualisierte Gelenkblutungsrate. Per-Protokoll-Population = alle Patienten, welche die 6-monatige Prophylaxe ohne größere, die Studienergebnisse beeinflussenden Abweichungen vom Prüfplan abschlossen. Ermittlung der annualisierten Blutungsrate durch Division der Anzahl an Blutungen durch den Beobachtungszeitraum in Jahren.

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 6 auf Seite 6.

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

Tabelle 5: Annualisierte Blutungsrate (ABR), zweiter 6-Monatszeitraum der Studie

	(ITT-Population)			
	Talspiegel von 1 bis 3 % (n = 57)		Talspiegel von 8 bis 12 % (n = 53)	
	Medianwert	Mittelwert (SD)	Medianwert	Mittelwert (SD)
Gesamt-ABR	2,0	3,6 (7,5)	0,0	1,6 (3,4)
Spontane ABR	0,0	2,5 (6,6)	0,0	0,7 (1,7)
Spontane AJBR	0,0	2,0 (6,4)	0,0	0,5 (1,7)
ABR = Annualisierte Blutungsrate. AJBR = Annualisierte Gelenkblutungsrate. Ermittlung der annualisierten Blutungsrate durch Division der Anzahl an Blutungen durch den Beobachtungszeitraum in Jahren.				
	Per-Protokoll-Population			
	Talspiegel von 1 bis 3 % (n = 52)		Talspiegel von 8 bis 12 % (n = 43)	
	Medianwert	Mittelwert (SD)	Medianwert	Mittelwert (SD)
Gesamt-ABR	2,0	2,4 (3,2)	0,0	2,1 (4,2)
Spontane ABR	0,0	1,6 (2,6)	0,0	0,8 (2,4)
Spontane AJBR	0,0	1,0 (1,8)	0,0	0,7 (2,2)
ABR = Annualisierte Blutungsrate. AJBR = Annualisierte Gelenkblutungsrate. Per-Protokoll-Population = alle Patienten, welche die 6-monatige Prophylaxe ohne größere, die Studienergebnisse beeinflussenden Abweichungen vom Prüfplan abschlossen. Ermittlung der annualisierten Blutungsrate durch Division der Anzahl an Blutungen durch den Beobachtungszeitraum in Jahren.				

Tabelle 6: 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.

(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 Geno-

toxizität, zum kanzerogenen Potenzial oder zur Reproduktionstoxizität durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver
Mannitol (E 421)
Trehalosedihydrat
Histidin
Glutathion
Natriumchlorid
Calciumchlorid-Dihydrat (E 509)
Tris(hydroxymethyl)-aminomethan
Polysorbat 80 (E 433)

Lösungsmittel
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 Chlorobutylgummistopfen verschlossene Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E., 2000 I.E. oder 3000 I.E. Pulver. Mit einem Chlorobutyl- oder Bromobutylgummistopfen verschlossene Durchstech-

flasche aus Typ-I-Glas mit 5 ml 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. Verwenden Sie keine Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen aufweisen.

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 Raum-

temperatur (zwischen 15 °C und 25 °C) erreichen lassen.

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

Anwendung

- Rekonstituierte Lösung vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüfen.

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

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

Abbildung A

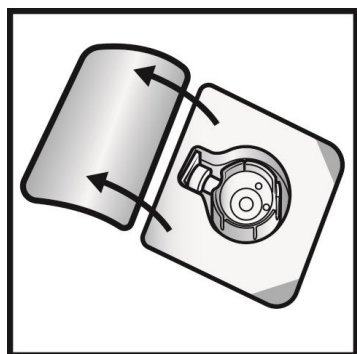


Abbildung D

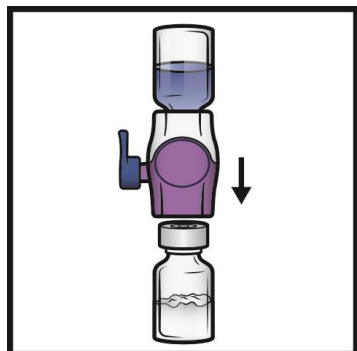


Abbildung B

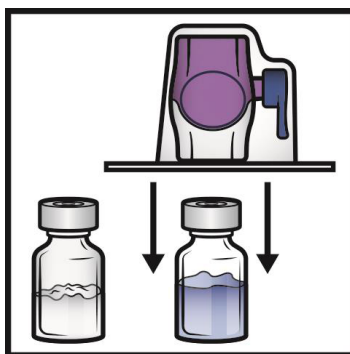


Abbildung E

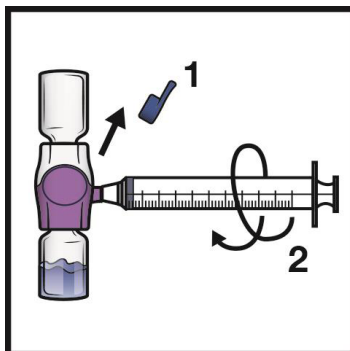


Abbildung C

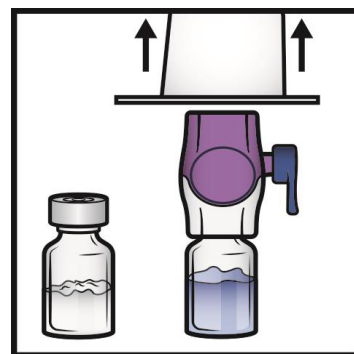


Abbildung F

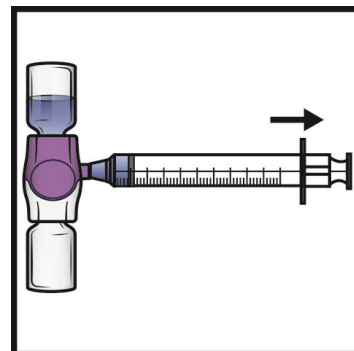


Abbildung 1

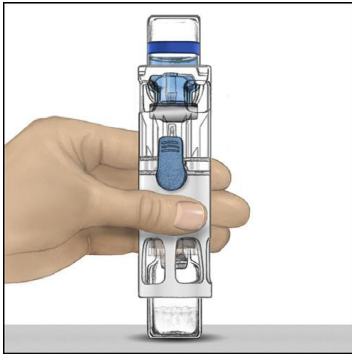


Abbildung 2

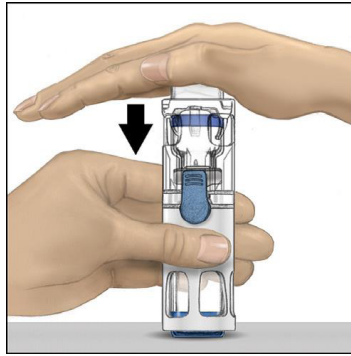


Abbildung 3

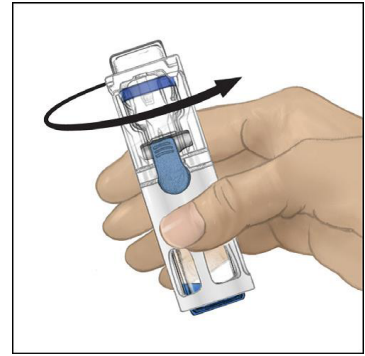


Abbildung 4

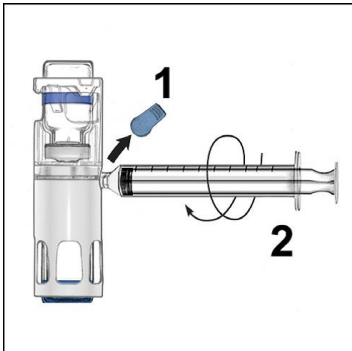
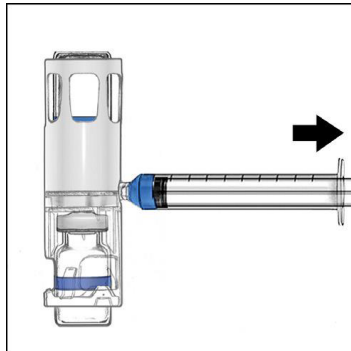


Abbildung 5



Rekonstitution mit dem BAXJECT III-System

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

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

sonst nicht die gesamte rekonstituierte Lösung durch den Gerätefilter gelangt. Das Produkt löst sich schnell auf (in der Regel in weniger als 1 Minute). Nach der Rekonstitution sollte die Lösung klar, farblos und frei von Partikeln sein.

Anwendung

- Rekonstituierte Lösung vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüfen.
 - 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 (Abbildung 4). **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 (Abbildung 5).
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
1221 Wien
Österreich
medinfo@emea@takeda.com

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
EU/1/17/1247/015
EU/1/17/1247/016

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
08. Januar 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. November 2022

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

**KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND**

Takeda GmbH
Byk-Gulden-Str. 2
78467 Konstanz
Telefon: 0800 8253325
Telefax: 0800 8253329
E-Mail: medinfoEMEA@takeda.com

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