BIJLAGE I SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

V Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADYNOVI 250 I.E./5 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie ADYNOVI 500 I.E./5 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie ADYNOVI 1 000 I.E./5 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie ADYNOVI 2 000 I.E./5 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie ADYNOVI 3 000 I.E./5 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

ADYNOVI 250 I.E./5 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 250 I.E. humane stollingsfactor VIII (rDNA), rurioctocog alfa pegol, overeenkomend met een concentratie van 50 I.E./ml na reconstitutie met 5 ml oplosmiddel.

ADYNOVI 500 I.E./5 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 500 I.E. humane stollingsfactor VIII (rDNA), rurioctocog alfa pegol, overeenkomend met een concentratie van 100 I.E./ml na reconstitutie met 5 ml oplosmiddel.

ADYNOVI 1 000 I.E./5 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 1 000 I.E. humane stollingsfactor VIII (rDNA), rurioctocog alfa pegol, overeenkomend met een concentratie van 200 I.E./ml na reconstitutie met 5 ml oplosmiddel.

ADYNOVI 2 000 I.E./5 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 2 000 I.E. humane stollingsfactor VIII (rDNA), rurioctocog alfa pegol, overeenkomend met een concentratie van 400 I.E./ml na reconstitutie met 5 ml oplosmiddel.

ADYNOVI 3 000 I.E./5 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 3 000 I.E. humane stollingsfactor VIII (rDNA), rurioctocog alfa pegol, overeenkomend met een concentratie van 600 I.E./ml na reconstitutie met 5 ml oplosmiddel.

De potentie (internationale eenheden, I.E.) wordt bepaald met de chromogene test. De specifieke activiteit van ADYNOVI is ongeveer 3 800-6 000 I.E./mg eiwit.

Rurioctocog alfa pegol (gePEGyleerde humane stollingsfactor VIII (rDNA) is een eiwit met 2332 aminozuren met een moleculair gewicht van ongeveer 280 kDa, geconjugeerd met een 20 kDa polyethyleenglycol (PEG). Het wordt geproduceerd middels recombinant-DNA-techniek in ovariumcellijnen van de Chinese hamster ('Chinese Hamster Ovary', CHO).

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke injectieflacon met poeder bevat 0,45 mmol (10 mg) natrium (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie (poeder voor oplossing voor injectie).

Poeder: wit tot gebroken wit, brokkelig poeder. Oplosmiddel: heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten van 12 jaar en ouder met hemofilie A (congenitale factor VIII-deficiëntie).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet plaatsvinden onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hemofilie.

Niet eerder behandelde patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ADYNOVI bij niet eerder behandelde patiënten zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Controle tijdens de behandeling

Aanbevolen wordt om gedurende de hele duur van de behandeling op geëigende wijze de factor VIII-niveaus te bepalen en te gebruiken als leidraad voor de toe te dienen dosis en de frequentie van herhaalde infusies. Individuele patiënten kunnen verschillend reageren op factor VIII, en bijvoorbeeld verschillende halfwaarde- en hersteltijden hebben. Indien de dosis wordt bepaald op basis van lichaamsgewicht, kan aanpassing voor patiënten met onder- of overgewicht nodig zijn. Vooral in het geval van grote chirurgische ingrepen is nauwkeurige monitoring van de substitutietherapie met stollingsanalyse (factor VIII-activiteit in plasma) onmisbaar.

Veldonderzoek heeft duidelijk gemaakt dat factor VIII-niveaus in plasma kunnen worden gecontroleerd door middel van een chromogene substraattest of een één-fase-stollingstest zoals standaard wordt gebruikt in klinische laboratoria.

Dosering

De dosis en duur van de substitutietherapie zijn afhankelijk van de ernst van de factor VIII-deficiëntie, de locatie en mate van de bloeding en de klinische toestand van de patiënt.

Het aantal toegediende eenheden factor VIII wordt uitgedrukt in internationale eenheden (I.E.), die zijn gerelateerd aan de huidige concentraatstandaard van de WHO (Wereldgezondheidsorganisatie) voor producten met factor VIII. De factor VIII-activiteit in plasma wordt uitgedrukt als een percentage (verhouding tot normaal menselijk plasma) of, bij voorkeur, in internationale eenheden (verhouding tot een internationale standaard voor factor VIII in plasma).

Eén internationale eenheid (I.E.) factor VIII-activiteit komt overeen met de hoeveelheid factor VIII in één ml normaal humaan plasma.

'On demand'-behandeling

De vereiste dosis factor VIII wordt bepaald aan de hand van de empirische bevinding dat 1 I.E. factor VIII per kg lichaamsgewicht de factor VIII-activiteit in plasma doet stijgen met 2 I.E./dl. De vereiste dosis wordt bepaald aan de hand van de volgende formule:

Vereist aantal internationale eenheden (I.E.) = lichaamsgewicht (kg) x gewenste stijging van factor VIII (%) x 0.5

De toe te dienen hoeveelheid en de frequentie van toediening moeten altijd worden bepaald op basis van de klinische werkzaamheid in individuele gevallen.

In geval van de volgende bloedingen mag de factor VIII-activiteit niet dalen tot onder het gegeven niveau van plasma-activiteit (uitgedrukt in % ten opzichte van de normale waarde of in I.E./dl) in de overeenkomstige periode.

De volgende tabel 1 kan dienen als leidraad voor de dosering bij bloedingen en tijdens een chirurgische ingreep:

Tabel 1: Leidraad voor de dosering bij bloedingen en tijdens een chirurgische ingreep

Ernst van de	Vereiste factor VIII-	Frequentie van toediening
hemorragie/aard van de	activiteit (% of I.E./dl)	(uren)/therapieduur (dagen)
chirurgische ingreep		
Hemorragie		
Beginnende hemartrose,	20 - 40	Herhaal de injecties om de 12 tot
bloeding van spier of bloeding in de mondholte.		24 uur. Ten minste 1 dag, tot de bloeding stopt (de pijn weg is) of tot
in de mondione.		genezing van de wond is bereikt.
Meer uitgebreide hemartrose,	30 – 60	Herhaal de injecties om de 12 tot
bloeding van spier of	30 00	24 uur gedurende 3 – 4 dagen of
hematoom.		langer tot de pijn en de acute
		invaliditeit verdwenen zijn.
Levensbedreigende	60 - 100	Herhaal de injecties om
hemorragieën.		de 8 tot 24 uur tot het levensgevaar geweken is.
Chirurgische ingreep		
Klein	30 – 60	Om de 24 uur ten minste 1 dag, tot
Waaronder tandextracties.		genezing van de wond bereikt is.
Groot	80 – 100	Herhaal de injecties om
		de 8 tot 24 uur tot adequate genezing
	(pre- en postoperatief)	van de wond. Vervolgens behandeling voortzetten gedurende ten
		minste 7 dagen om de factor VIII-
		activiteit tussen 30% en 60% (I.E./dl)
		te houden.

Profylaxe

Voor langetermijnprofylaxe is de aanbevolen dosering tweemaal per week 40 tot 50 I.E. ADYNOVI per kg lichaamsgewicht, bij intervallen van 3 tot 4 dagen. Aanpassing van doses en toedieningsintervallen kunnen worden overwogen op basis van bereikte factor VIII-niveaus en individuele bloedingsneiging (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De dosering bij pediatrische patiënten (12 tot 18 jaar) is bij 'on demand'-behandeling gelijk aan die bij volwassen patiënten. De profylactische behandeling voor patiënten van 12 tot 18 jaar is gelijk aan die voor volwassen patiënten. De huidige beschikbare gegevens voor patiënten onder de 12 jaar worden

beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2. Aanpassing van doses en toedieningsintervallen kunnen worden overwogen op basis van bereikte factor VIII-niveaus en individuele bloedingsneiging (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Wijze van toediening

ADYNOVI is voor intraveneus gebruik.

De toedieningssnelheid moet worden bepaald zodat deze voor de patiënt aangenaam is, tot maximaal 10 ml/min.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, het moedermolecuul octocog alfa of een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Bekende allergische reactie op muizen- of hamstereiwit.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Overgevoeligheid

Er zijn allergische overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, gemeld bij gebruik van ADYNOVI. Het geneesmiddel bevat sporen van muizen- en hamstereiwit. Indien zich symptomen van overgevoeligheid voordoen, moeten patiënten worden geadviseerd om het gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk te staken en contact op te nemen met hun arts. Patiënten moeten worden geïnformeerd over vroege tekenen van overgevoeligheidsreacties, waaronder galbulten, gegeneraliseerde urticaria, beklemd gevoel in de borst, piepen, hypotensie en anafylaxie.

In geval van shock dient de standaard medische behandeling voor shock toegepast te worden.

Remmers

De vorming van neutraliserende antistoffen (remmers) tegen factor VIII is een bekende complicatie bij de behandeling van patiënten met hemofilie A. Deze remmers zijn doorgaans IgG-immunoglobulinen, gericht tegen de pro-stollingsactiviteit van factor VIII, die aan de hand van het aangepaste onderzoek gekwantificeerd worden in Bethesda-eenheden (BE) per ml plasma. Het risico op vorming van remmers houdt verband met de ernst van de aandoening en de blootstelling aan factor VIII, waarbij dit risico het grootst is tijdens de eerste 50 behandelingsdagen. Daarna blijft het de rest van het leven aanwezig, hoewel het risico zeldzaam is.

De klinische relevantie van de vorming van remmers is afhankelijk van de titer van de remmer, waarbij geldt dat remmers met lage titers minder risico op een onvoldoende klinische respons opleveren dan remmers met hoge titers.

In het algemeen moeten alle patiënten die met producten met stollingsfactor VIII behandeld worden nauwkeurig worden gecontroleerd en gevolgd aan de hand van relevante klinische waarnemingen en laboratoriumtests om de vorming van remmers na te gaan. Indien de verwachte niveaus van factor VIII-activiteit in plasma niet verkregen worden of indien de bloeding niet onder controle gehouden wordt met een aangepaste dosis, moet een onderzoek worden uitgevoerd om na te gaan of er

een factor VIII-remmer aanwezig is. Bij patiënten met een hoge spiegel aan remmers is het mogelijk dat de factor VIII-therapie niet doeltreffend is en moeten alternatieve therapieën worden overwogen. De behandeling van dergelijke patiënten moet worden uitgevoerd door artsen die ervaring hebben met de behandeling van hemofilie en met factor VIII-remmers.

Immuuntolerantie-inductie (ITI)

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar voor het gebruik van ADYNOVI bij ITI.

Cardiovasculaire aandoeningen

Bij patiënten met bestaande risicofactoren voor hart- en vaataandoeningen kan substitutietherapie met factor VIII het risico op deze aandoeningen verhogen.

Katheterverwante complicaties tijdens behandeling

Indien een instrument voor centraal-veneuze toegang is vereist, dient het risico op daarmee verbonden complicaties te worden overwogen, waaronder lokale infecties, bacteriëmie en trombose op de katheterplaats.

Overwegingen met betrekking tot hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat tot 12,42 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 0,62% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. Afhankelijk van het lichaamsgewicht en de dosering, ontvangt de patiënt mogelijk meer dan één injectieflacon. Hier moet rekening mee worden gehouden door patiënten met een zoutarm dieet.

Het wordt sterk aanbevolen dat telkens wanneer ADYNOVI wordt toegediend bij een patiënt, de naam en het batchnummer van het product worden genoteerd om een koppeling te houden tussen de patiënt en de batch van het geneesmiddel.

Pediatrische patiënten

De vermelde waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik zijn van toepassing op zowel volwassenen als kinderen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interacties van humane stollingsfactor VIII (rDNA) met andere geneesmiddelen gemeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen studies met factor VIII uitgevoerd naar de voortplanting bij dieren. Op grond van het zeldzame optreden van hemofilie A bij vrouwen bestaat er geen ervaring met het gebruik van factor VIII tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding. Daarom mag factor VIII uitsluitend tijdens de zwangerschap en borstvoeding worden toegediend indien hiervoor een duidelijke indicatie bestaat.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

ADYNOVI heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Overgevoeligheidsreacties of allergische reacties (zoals mogelijk angio-oedeem, branderig en stekend gevoel op de injectieplaats, koude rillingen, overmatig blozen, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, galbulten, hypotensie, lethargie, nausea, rusteloosheid, tachycardie, beklemd gevoel in de borst, tintelen, braken, piepen) zijn in zeldzame gevallen waargenomen en kunnen zich in sommige gevallen ontwikkelen tot ernstige anafylaxie (waaronder shock).

Bij patiënten met hemofilie A die zijn behandeld met factor VIII, waaronder ADYNOVI, kunnen zich neutraliserende antistoffen (remmers) vormen. Indien dergelijke remmers voorkomen, uit zich dit in een onvoldoende klinische respons. In deze gevallen wordt aangeraden contact op te nemen met een gespecialiseerd hemofiliecentrum (zie rubriek 5.1).

Tabel met bijwerkingen

De veiligheid van ADYNOVI werd beoordeeld bij 365 eerder behandelde patiënten met ernstige hemofilie A (factor VIII minder dan 1% van normaal), die ten minste één dosis ADYNOVI kregen tijdens zes voltooide multicenter, prospectieve, open-label klinische onderzoeken en één lopend klinisch onderzoek.

De bijwerkingen in de volgende tabel zijn gerangschikt op systeem/orgaanklasse volgens gegevensbank MedDRA en op MedDRA-voorkeursterm.

De frequenties zijn vastgesteld volgens de volgende conventie: Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/10$); Vaak (1/100, <1/10); Soms ($\geq 1/1.000$, <1/100); Zelden ($\geq 1/10.000$, <1/1.000); Zeer zelden (<1/10.000); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2: Bijwerkingen gemeld voor ADYNOVI

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerkingen	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Factor VIII-remming	Soms (PTP's)*
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid	Soms
	Anafylactische reactie**	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak
	Duizeligheid	Vaak
Oogaandoeningen	Oculaire hyperemie	Soms
Bloedvataandoeningen	Overmatig blozen	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree	Vaak
	Nausea	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash	Vaak
	Rash pruritus	Soms
	Urticaria	Vaak
Onderzoeken	Eosinofielentelling verhoogd	Soms
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Infusie gerelateerde reactie	Soms

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerkingen	Frequentie
S		

^{*} De frequentie is gebaseerd op onderzoeken met alle producten met factor VIII waaraan patiënten met ernstige hemofilie A deelnamen. PTP's = *previously treated patients* (eerder behandelde patiënten).

De weergegeven frequenties werden berekend op basis van alle ongewenste voorvallen, zowel gerelateerd als niet-gerelateerd.

** Bijwerking vastgesteld tijdens post-marketing surveillance.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Overgevoeligheid

De waargenomen overgevoeligheidsbijwerking was een lichte, voorbijgaande, niet-ernstige rash, die zich voordeed bij één tweejarige patiënt die een eerdere rash had gekregen tijdens behandeling met ADYNOVI.

Pediatrische patiënten

Frequentie, type en ernst van bijwerkingen bij kinderen zijn naar verwachting gelijk aan die bij volwassenen. De veiligheid van ADYNOVI werd beoordeeld bij 38 personen < 6 jaar en 34 personen van 6 tot 12 jaar met in totaal respectievelijk 2880 en 2975 blootstellingsdagen. De gemiddelde (SD) leeftijd bedroeg respectievelijk 3,3 (1,55) en 8,1 (1,92) jaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in <u>aanhangsel V</u>.

4.9 Overdosering

Er zijn geen symptomen van overdosering met recombinantfactor VIII gemeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihemorragische bloedstollingsfactor VIII, ATC-code: B02BD02.

Het factor VIII/von willebrandfactor-complex bestaat uit twee moleculen (factor VIII en Von Willebrand-factor) met verschillende fysiologische functies. Bij infusie bij hemofiliepatiënten bindt factor VIII aan de Von Willebrand-factor in de bloedsomloop van de patiënt. De geactiveerde factor VIII fungeert als cofactor voor de geactiveerde factor IX, en versnelt de conversie van factor X naar geactiveerde factor X die uiteindelijk protrombine omzet in trombine. Trombine zet vervolgens fibrinogeen om in fibrine, waardoor een stolsel kan ontstaan. Hemofilie A is een erfelijke, geslachtsgebonden aandoening van de bloedstolling als gevolg van verlaagde factor VIII:C-niveaus en leidt tot hevige bloedingen in gewrichten, spieren en inwendige organen, hetzij spontaan, hetzij als gevolg van trauma of operatieve ingrepen. Door substitutietherapie worden de plasmaniveaus van factor VIII verhoogd, waardoor de factordeficiëntie en de bloedingsneigingen tijdelijk worden gecorrigeerd.

Rurioctocog alfa pegol is een gepegyleerde humane recombinantstollingsfactor VIII met een verlengde halfwaardetijd. Rurioctocog alfa pegol is een covalent conjugaat van octocog alfa dat bestaat uit 2 332 aminozuren met polyethyleenglycol-reagens (PEG-reagens) (MW 20 kDa). De therapeutische werking van rurioctocog alfa pegol is afgeleid van octocog alfa, dat met recombinant-DNA-techniek wordt vervaardigd uit de ovariumcellen van de Chinese hamster. Vervolgens wordt octocog alfa covalent geconjugeerd met het PEG-reagens. Het PEG-deel wordt geconjugeerd tot octocog alfa om de plasmahalfwaardetijd te verlengen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van ADYNOVI werden beoordeeld tijdens een centraal, multicenter, open-label, prospectief klinisch onderzoek waarbij de werkzaamheid van een profylactisch behandelingsschema van tweemaal per week werd vergeleken met 'on demand'-behandeling en de hemostatische werkzaamheid bij de behandeling van bloedingen werd bepaald. In totaal kregen 137 mannelijke PTP's (12 tot 65 jaar) met ernstige hemofilie A ten minste één infusie met ADYNOVI. Vijfentwintig van de 137 personen waren jongeren van 12 tot 18 jaar.

Immunogeniciteit

Bij geen van de proefpersonen die deelnamen aan één of meer van de zes voltooide klinische onderzoeken met eerder behandelde patiënten vormden zich persisterende neutraliserende (remmende) antistoffen tegen FVIII van ≥ 0,6 BU/ml (op basis van de Nijmegen-modificatie van de Bethesda-assay). Bij één patiënt ontwikkelde zich een tijdelijke FVIII-remmer aan de ondergrens van positief (0,6 BU) tijdens een aangepaste profylaxe gericht op een FVIII-niveau van 8 tot 12%.

In een lopend onderzoek bij niet eerder behandelde patiënten < 6 jaar met ernstige hemofilie A werden in voorlopige rapporten negen gevallen gemeld waarbij zich FVIII-remmers ontwikkelden tijdens de behandeling met ADYNOVI.

Profylactische behandeling

De personen kregen hetzij een profylactische behandeling (n = 120) met ADYNOVI in een dosis van tweemaal per week 40-50 I.E. per kg, hetzij een 'on demand'-behandeling (n = 17) met ADYNOVI in een dosis van 10-60 I.E. per kg gedurende een periode van 6 maanden. Het mediane doseringsinterval was 3,6 dagen en de gemiddelde dosis (SD) was 48,7 (4,4) I.E./kg. Van de 120 (98%) profylaxepatiënten bleven er 118 bij het aanbevolen beginschema zonder dosiswijziging en werd van 2 patiënten vanwege bloedingen in doelgewrichten de dosis verhoogd naar 60 I.E./kg tijdens de profylaxe.

In de populatie volgens protocol, d.w.z. met dosering volgens de protocolspecifieke doseringseisen, kregen in totaal 101 personen in de profylaxe-arm een schema van tweemaal per week en werden 17 personen in de 'on demand'-arm behandeld bij bloedingen. Het mediane aantal bloedingen per jaar (annualised bleeding rate - ABR) in de 'on demand'-behandelarm was 41,5, terwijl dit 1,9 was bij personen die een profylaxeschema van tweemaal per week volgden. Het mediane gezamenlijke ABR (Q1; Q3) in de 'on demand'-arm was 38,1 (24,5; 44,6), terwijl dit voor profylaxe 0,0 (0,0; 2,0) was. Het mediane spontane ABR was in de 'on demand'-arm 21,6 (11,2; 33,2), terwijl dit voor profylaxe 0,0 (0,0; 2,2) was. De resultaten voor de volledige analyse-populatie waren vergelijkbaar met de resultaten voor de populatie volgens protocol. Van belang is dat het ABR niet vergelijkbaar is voor verschillende factorconcentraten en voor verschillende klinische onderzoeken.

Van de 101 patiënten hadden er 40 (40%) geen bloedingen, hadden er 58 (57%) geen gewrichtsbloedingen en hadden er 58 (57%) geen spontane bloedingen in de profylaxe-arm. Alle patiënten in de 'on demand'-arm hadden een bloeding, waaronder een gewrichtsbloeding of een spontane bloeding.

Behandeling van bloedingen

In totaal werden 518 bloedingen behandeld met ADYNOVI in de per-protocolpopulatie. Hiervan deden zich 361 bloedingen (n = 17 personen) voor in de 'on demand'-arm en 157 (n = 61 personen) in de profylaxe-arm. De mediane dosis per infusie voor de behandeling van alle bloedingen in de per-protocolpopulatie was 32,0 (interkwartielafstand (*Interquartile Range*, IQR): 21,5) I.E. per kg. In totaal werd 95,9% van de bloedingen onder controle gebracht met 1 tot 2 infusies en werd 85,5% onder controle gebracht met slechts 1 infusie. Van de 518 bloedingen werd de reactie op behandeling met ADYNOVI in 96,1% gevallen beoordeeld als uitstekend (volledig verdwijnen van de pijn en stoppen van objectieve bloedingsverschijnselen na één infusie) of goed (duidelijke verlichting van pijn en/of verbetering van bloedingsverschijnselen na één infusie).

Pediatrische patiënten < 12 jaar

In het onderzoek bij kinderen werd voor in totaal 66 PTP's met ernstige hemofilie A de dosis bepaald (32 patiënten < 6 jaar en 34 patiënten van 6 tot 12 jaar). Het profylaxeschema was tweemaal per week 40 tot 60 I.E. ADYNOVI per kg. De gemiddelde dosis (SD) was 54,3 (6,3) I.E./kg en de mediane frequentie van infusies per week was 1,87. Het mediane totale ABR voor de 65 patiënten in de perprotocolpopulatie was 2,0 (IQR: 3,9) en het mediane ABR voor zowel spontane bloedingen als gewrichtsbloedingen was 0 (IQR: 1,9). Van de 65 patiënten hadden er 24 (37%) geen bloedingen, hadden er 47 (72%) geen gewrichtsbloedingen en hadden er 43 (66%) geen spontane bloedingen in de profylaxe-arm.

Van de 70 bloedingen die tijdens het onderzoek bij kinderen werden waargenomen, werd 82,9% onder controle gebracht met 1 infusie en werd 91,4% onder controle gebracht met 1 of 2 infusies. Bij 63 van de 70 bloedingen (90,0%) werd de controle over de bloeding beoordeeld als uitstekend (volledig verdwijnen van de pijn en stoppen van objectieve bloedingsverschijnselen na één infusie) of goed (duidelijke verlichting van pijn en/of verbetering van bloedingsverschijnselen na één infusie).

Perioperatieve behandeling (chirurgische profylaxe)

In het onderzoek naar ingrepen werden in totaal 21 grote chirurgische ingrepen en 5 aanvullende kleine ingrepen uitgevoerd en beoordeeld bij 21 individuele patiënten. Voor grote ingrepen varieerde de preoperatieve oplaaddosis van 36 I.E./kg tot 109 I.E./kg (mediaan: 63 I.E./kg); de postoperatieve totale dosis varieerde van 186 I.E./kg tot 1 320 I.E./kg (mediaan: 490 I.E./kg). De mediane totale dosis voor grote ingrepen was 553 I.E./kg (variatiebreedte: 248-1 394 I.E./kg) en de mediane totale dosis voor kleine ingrepen was 106 I.E./kg (variatiebreedte: 76-132 I.E./kg).

Voor alle 26 ingrepen (21 groot, 5 klein) werd de perioperatieve hemostatische werkzaamheid beoordeeld als uitstekend (bloedverlies minder dan of gelijk aan bloedverlies zoals verwacht voor hetzelfde type ingreep bij een niet-hemofiliepatiënt en benodigde bloedbestanddelen voor transfusies minder dan of gelijk aan bloedbestanddelen zoals verwacht bij niet-hemofiliepatiënten). De mediaan (IQR) voor waargenomen intra-operatief bloedverlies (n = 14) was 10,0 (20,0) ml, terwijl het voorspelde gemiddelde bloedverlies (n = 14) 150,0 (140,0) ml was voor grote orthopedische ingrepen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ADYNOVI in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van congenitale factor VIII-deficiëntie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Profylactische behandeling op lange termijn bij pediatrische en volwassen patiënten

De langetermijnveiligheid en -werkzaamheid van ADYNOVI bij profylaxe en behandeling van bloedingen werd beoordeeld bij 216 eerder behandelde pediatrische en volwassen patiënten met ernstige hemofilie A, die ofwel eerder hadden deelgenomen aan andere ADYNOVI-onderzoeken of die niet eerder werden behandeld met ADYNOVI. In de behandelde populatie ontvingen proefpersonen van ≥ 12 jaar oud een vaste tweewekelijkse dosis van 40 tot 50 I.E./kg en die van

< 12 jaar oud een dosis van 40 tot 60 I.E./kg. Indien vereist om FVIII-dalwaarden van > 1% in stand te houden, kon de dosis worden verhoogd tot maximaal 80 I.E./kg tweemaal per week. Proefpersonen die kozen voor een (farmacokinetisch) aangepast profylactisch behandelingsschema ontvingen minstens tweemaal per week doses van maximaal 80 I.E./kg per infuus, gericht op FVIII-dalwaarden van \geq 3%. Tabel 3 toont de ABR per profylaxeschema, bloedingslocatie en etiologie.

Tabel 3: Annualised Bleeding Rate (ABR) per profylaxeschema (ITT-populatie)

Etiologie van de bloedingslocatie	Tweewekelijks (N = 186)	Om de 5 dagen (N = 56)	Om de 7 dagen (N = 15)	Aangepast aan PK ^a (N = 25)
		Gemic	ldelde	
	[Puntschatting – 95%-betrouwbaarheidsinterval]			
Totaal	2,2 [1,85 - 2,69]	2,1 [1,54 - 2,86]	2,7 [1,44 - 5,20]	2,6 [1,70 - 4,08]
Gezamenlijk	1,2 [0,96 - 1,58]	1,1 [0,81 - 1,55]	2,0 [0,90 - 4,62]	1,4 [0,91 - 2,17]
Spontaan	1,2 [0,92 - 1,56]	1,3 [0,87 - 2,01]	1,8 [0,78 - 4,06]	1,0 [0,54 - 1,71]

Puntschattingen en 95%-betrouwbaarheidsintervallen bepaald op basis van een gegeneraliseerd lineair model geschikt voor een negatieve binomiale distributie met logaritmische linkfunctie.

Proefpersonen die doses ontvangen in meer dan één behandelingsschema worden opgenomen in samenvattingen voor meerdere behandelingsschema's.

Omvat alle proefpersonen in het onderzoek (volwassenen en pediatrische proefpersonen < 18 jaar) voor tweewekelijkse aan PK aangepaste dosering. Geen proefpersonen < 12 jaar werden opgenomen in de 'om de 5 dagen' en 'om de 7 dagen' dosering. ITT = intent to treat; N = aantal proefpersonen opgenomen in de analyse

^a Gericht op dalwaarden van FVIII-activiteit ≥ 3% van normaal

Van belang is dat ABR niet vergelijkbaar is tussen verschillende factorconcentraten en tussen verschillende klinische onderzoeken.

De hemostatische werkzaamheid op lange termijn werd beoordeeld bij 910 bloedingen die met ADYNOVI werden behandeld en werd als uitstekend of goed beoordeeld bij 88,5% van de bloedingen. > 85% van de bloedingsbehandelingen binnen alle leeftijdscategorieën en voor zowel het behandelingsschema met de vaste dosis als dat met de dosis aangepast aan PK werden als uitstekend of goed beoordeeld. De meeste bloedingen werden behandeld met één (74,0%) of twee (15,4%) infusen.

Het klinisch PROPEL-onderzoek met aangepaste profylaxe bij adolescenten en volwassenen

De veiligheid en werkzaamheid van ADYNOVI werd beoordeeld in een multicenter, prospectief, gerandomiseerd, open-label onderzoek bij 121 (115 gerandomiseerde) adolescenten (12 tot 18 jaar oud) en eerder behandelde volwassen patiënten met ernstige hemofilie A tijdens een behandelingsperiode van 12 maanden. In het onderzoek werden 2 op basis van de PK aangepaste, profylactische doseringsschema's van ADYNOVI, met een tweewekelijkse dosis (N = 57) gericht op factor VIII-dalwaarden van 1 tot 3% of dosis om de andere dag (N = 58) gericht op 8 tot 12%, met elkaar vergeleken. Hierbij werden de percentages proefpersonen bepaald die een totale ABR van 0 bereikten in de tweede onderzoeksperiode van zes maanden.

De gemiddelde profylaxedoses die in de dalgroepen van 1 tot 3% en 8 tot 12% werden toegediend, waren respectievelijk 3 866,1 I.E./kg per jaar [gemiddelde (SD) infusen per week = 2,3 (0,58)] en 7 532,8 I.E./kg per jaar [gemiddelde (SD) infusen per week = 3,6 (1,18)]. Na de dosisaanpassing tijdens de eerste profylaxeperiode van zes maanden lagen de mediane dalwaarden in de tweede periode van zes maanden (op basis van de eenfasige stollingstest en berekend tot op het einde van het geplande infuusinterval) tussen 2,10 I.E./dl en 3,00 I.E./dl in de groep met de dalwaarden van 1 tot 3% en tussen 10,70 I.E./dl en 11,70 I.E./dl in de groep met dalwaarden van 8 tot 12%. Hiermee werd aangetoond dat de dosering in de twee profylactische behandelingsschema's over het algemeen voldoende was om de gewenste FVIII-dalwaarden te bereiken en in stand te houden.

Het primaire eindpunt van het onderzoek, het deel proefpersonen dat tijdens de tweede periode van zes maanden een totale ABR van 0 had, werd niet bereikt in de ITT- patiëntenpopulatie (p = 0.0545) maar werd bereikt in de per-protocolpopulatie (p = 0.0154). Tabel 4 geeft het deel van de gerandomiseerde

proefpersonen zonder totale ABR's, spontane ABR's en spontane gezamenlijke bloedingen op jaarbasis (AJBR's) tijdens de tweede onderzoeksperiode van zes maanden weer.

Tabel 4: Annualised Bleeding Rate (ABR) van 0, tweede onderzoeksperiode van zes maanden

	Deel van de proefpersonen zonder bloeding in zes maanden [Puntschatting – 95%-betrouwbaarheidsinterval]		
	ITT-pe	opulatie	
	1-3% dalwaarde (N = 57) 8-12% daalwaarde (N = 58)		
Totale ABR van 0	0,421 [0,292; 0,549]	0,621 [0,491; 0,750]	
Spontane ABR van 0	0,596 [0,469; 0,724]	0,760 [0,645; 0,875]	
Spontane AJBR van 0	0,649 [0,525; 0,773]	0,850 [0,753; 0,947]	
ABR = Annualised bleeding rate, AJBR = Annualised bleeding rate bepaald door he	R = Annualised joint bleeding rate het aantal bloedingen te delen door de observatieperiode in jaren.		
	Percentage proefpersonen zonder bloeding in zes maanden		
	[Puntschatting – 95%-b	etrouwbaarheidsinterval]	
	Per-protoc	colpopulatie	
	1-3% dalwaarde (N = 52)	8-12% daalwaarde (N = 43)	
Totale ABR van 0	0,404 [0,270; 0,549]	0,674 [0,515; 0,809]	
Spontane ABR van 0	0,596 [0,451; 0,730]	0,814 [0,666; 0,916]	
Spontane AJBR van 0	0,654 [0,509; 0,780]	0,907 [0,779; 0,974]	

ABR = Annualised bleeding rate, AJBR = Annualised joint bleeding rate

Per-protocolpopulatie = alle proefpersonen die de tweede profylactische behandelingsperiode van zes maanden hebben afgerond en geen ernstige afwijkingen van het protocol vertoonden die een invloed zouden kunnen hebben op de onderzoeksresultaten.

Annualised bleeding rate bepaald door het aantal bloedingen te delen door de observatieperiode in jaren.

Van belang is dat ABR niet vergelijkbaar is tussen verschillende factorconcentraten en tussen verschillende klinische onderzoeken.

Tabel 5 geeft de totale ABR's, spontane ABR's en spontane AJBR's tijdens de tweede onderzoeksperiode van zes maanden weer.

Tabel 5: Annualised Bleeding Rate (ABR) in de tweede onderzoeksperiode van zes maanden

		ITT-populatie			
	1-3% dalw	1-3% dalwaarde (N = 57)		lwaarde (N = 53)	
	Mediaan	Gemiddelde (SD)	Mediaan	Gemiddelde (SD)	
Totale 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 = Annualised bleeding rate, Annualised bleeding rate bepaald		e delen door de observatie	periode in jaren. olpopulatie		
	1-3% dalw	aarde (N = 52)	8-12% daa	lwaarde (N = 43)	
	Mediaan	Gemiddelde (SD)	Mediaan	Gemiddelde (SD)	
Totale 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)	
ARR = Annualised bleeding rate A	IRR = Annualised joint bleed	lino rate		-	

ABR = Annualised bleeding rate, AJBR = Annualised joint bleeding rate

Per-protocolpopulatie = alle proefpersonen die de tweede profylactische behandelingsperiode van zes maanden hebben afgerond en geen ernstige afwijkingen van het protocol vertoonden die een invloed zouden kunnen hebben op de onderzoeksresultaten.

Annualised bleeding rate bepaald door het aantal bloedingen te delen door de observatieperiode in jaren.

In totaal werden 242 bloedingen bij 66 proefpersonen met ADYNOVI behandeld; 155 bloedingen bij 40 proefpersonen in de groep met dalwaarden van 1 tot 3% en 87 bloedingen bij 26 proefpersonen in de groep met dalwaarden van 8 tot 12%. De meeste bloedingen (86,0%, 208/242) werden behandeld met één of twee infusen en nadat de bloeding was verholpen, werd de bloedingsbehandeling bij 84,7% (205/242) van de bloedingen als uitstekend of goed beoordeeld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van ADYNOVI werd beoordeeld in een cross-overonderzoek met octocog alfa bij 26 patiënten (18 volwassenen en 8 jongeren tot 18 jaar) en bij 22 patiënten (16 volwassenen en 6 jongeren tot 18 jaar) na 6 maanden behandeling met ADYNOVI. De factor VIII-activiteit in plasma werd gemeten met de één-fase-stollingstest en chromogene test.

ADYNOVI heeft een verlengde halfwaardetijd van 1,4 tot 1,5 maal zoveel als humane recombinantfactor VIII (octocog alfa) bij jongeren tot 18 jaar en volwassenen, zoals bepaald aan de hand van respectievelijk één-fase-stollingstests en chromogene tests. Ook werden een toename van AUC en een afname van klaring waargenomen ten opzichte van het moedermolecuul octocog alfa. Het incrementeel herstel voor de producten was vergelijkbaar. De verandering in farmacokinetische parameters was vergelijkbaar bij volwassenen en jongeren tot 18 jaar en bij de één-fase-stollingstest en de chromogene substraattest.

Pediatrische farmacokinetiek

Farmacokinetische parameters berekend op basis van 39 patiënten jonger dan 18 jaar ('intent-to-treat'-analyse) zijn beschikbaar voor 14 kinderen (2 tot 6 jaar), 17 oudere kinderen (6 tot 12 jaar) en 8 jongeren (12 tot 18 jaar). De verlenging van de halfwaardetijd bij de pediatrische patiënten was 1,3 tot 1,5 maal bij zowel de één-fase-stollingstest als de chromogene substraattest. Bij kinderen jonger dan 12 jaar was de gemiddelde klaring (op basis van lichaamsgewicht) van ADYNOVI hoger en de gemiddelde halfwaardetijd lager dan bij volwassenen.

Mogelijk is bij kinderen jonger dan 12 jaar een hogere dosis nodig, zie rubriek 4.2.

Tabel 6: Farmacokinetische parameters met de chromogene test (rekenkundig gemiddelde \pm SD)

Farmaco- kinetische parameters	ADYNOVI Volwassenen (18 jaar en ouder) N = 18 Dosis: 45 ± 5 I.E./kg	ADYNOVI Jongeren tot 18 jaar (12 tot 18 jaar) N = 8 Dosis: 45 ± 5 I.E./kg	ADYNOVI Pediatrische patiënten (6 tot 12 jaar) N = 17 Dosis: 50 ± 10 I.E./kg	ADYNOVI Pediatrische patiënten (< 6 jaar) N = 14 Dosis: 50 ± 10 I.E./kg
Opzet		nacokinetiek met loedafname ^a		cokinetiek met oedafname ^b
Terminale halfwaardetijd (u)	$15,01 \pm 3,89$	13,80 ± 4,01	$11,93 \pm 2,58$	$12,99 \pm 8,75$
MRT (u)	$19,70 \pm 5,05$	$17,73 \pm 5,44$	$17,24 \pm 3,73$	$18,74 \pm 12,60$
$CL [ml/(kg \cdot u)]^d$	$2,16 \pm 0,75$	$2,58 \pm 0,84$	$2,80 \pm 0,67$	$3,49 \pm 1,21$
Incrementeel herstel [(I.E./dl)/(I.E./kg)]	$2,87 \pm 0,61$	$2,34 \pm 0,62$	$n.v.t.^{c}$ (2,19 ± 0,40)	n.v.t.° (1,90 ± 0,27)
$\begin{array}{c} AUC_{0\text{-Inf}} \\ (I.E.\cdot u/dl) \end{array}$	$2\ 589\pm848$	$1\ 900 \pm 841$	$2\ 259 \pm 514$	2 190 ± 1 593
V _{ss} (dl/kg)	$0,\!40 \pm 0,\!09$	$0,54 \pm 0,22$	$0,46 \pm 0,04$	$0,54 \pm 0,03$
C _{max} (I.E./dl)	145 ± 29	117 ± 28	$n.v.t.^{c}$ (130 ± 24)	$n.v.t.^{c}$ (117 ± 16)

Afkortingen: C_{max} : maximaal waargenomen activiteit; AUC: oppervlakte onder de curve; MRT: gemiddelde verblijftijd; CL: klaring; V_{ss} : voor lichaamsgewicht aangepast distributievolume in evenwichtstoestand.

^a Individuele farmacokinetiek met 12 monsters na infusie.

^b Farmacokinetisch populatiemodel met 3 monsters na infusie op basis van gerandomiseerd afnameschema.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In het onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering met java-apen deed zich in de middelste doseringsgroep (350 I.E./kg) bij twee dieren vacuolisatie voor in de nieren. Na 2 weken was geen herstel opgetreden. In hoeverre de vacuolisatie in de nieren in het preklinisch onderzoek relevant is voor mensen, is niet bekend.

De niet-klinische gegevens beperken zich tot blootstelling gedurende 1 maand en er is met ADYNOVI geen onderzoek gedaan bij jonge dieren. Het was derhalve niet mogelijk conclusies te trekken over de mogelijke risico's van PEG-ophoping in diverse weefsels/organen met relevantie voor het chronische gebruik van ADYNOVI bij pediatrische patiënten.

Er zijn met ADYNOVI geen onderzoeken uitgevoerd naar genotoxiciteit, carcinogeniciteit of reproductietoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Mannitol (E421)
Trehalosedihydraat
Histidine
Glutathion
Natriumchloride
Calciumchloridedihydraat (E509)
Tris(hydroxymethyl)aminomethaan
Polysorbaat 80 (E433)

Oplosmiddel

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen worden gemengd.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

2 jaar.

Vóór opening mag het geneesmiddel gedurende een periode van maximaal 3 maanden worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C). De einddatum van de bewaarperiode van 3 maanden bij kamertemperatuur dient op de doos van het product te worden genoteerd. Deze datum mag de oorspronkelijke gebruiksdatum op de buitenverpakking niet overschrijden. Aan het eind van deze

 $^{^{}c}$ n.v.t., niet van toepassing, aangezien incrementeel herstel en C_{max} bij kinderen werden bepaald aan de hand van individuele farmacokinetiek. Tussen haakjes: resultaten voor incrementeel herstel en C_{max} bepaald aan de hand van individuele farmacokinetiek.

^d De klaringswaarde 12,18 ml/(kg·u) voor proefpersoon 122001 in de leeftijdsgroep van 12 tot 18 jaar is niet opgenomen in de klaringsanalyse.

periode mag het product niet terug in de koelkast worden geplaatst, maar moet het worden gebruikt of afgevoerd.

Na reconstitutie

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik zijn aangetoond gedurende 3 uur bij een temperatuur beneden de 30 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de reconstitutiemethode het risico op microbiële contaminatie uitsluit. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en bewaarcondities in gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Niet in de koelkast bewaren.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

ADYNOVI met BAXJECT II Hi-Flow: De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

ADYNOVI in BAXJECT III: De verzegelde blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen injectieflacon (type I), afgesloten met een chloorbutylrubberen stop, waarin 250 I.E., 500 I.E., 1 000 I.E. of 3 000 I.E. poeder zitten.

Glazen injectieflacon (type I), afgesloten met een chloorbutyl- of broombutylrubberen stop, waarin 5 ml water voor injecties zit.

Het geneesmiddel wordt geleverd in een van de volgende verpakkingsgrootten:

- ADYNOVI met BAXJECT II Hi-Flow: elke verpakking bevat een injectieflacon met poeder, een injectieflacon met oplosmiddel en een hulpmiddel voor reconstitutie (BAXJECT II Hi-Flow).
- ADYNOVI in BAXJECT III: elke verpakking bevat een gebruiksklare BAXJECT III in een verzegelde blisterverpakking, waarin de injectieflacon met het poeder en de injectieflacon met het oplosmiddel al zijn gemonteerd voor reconstitutie.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

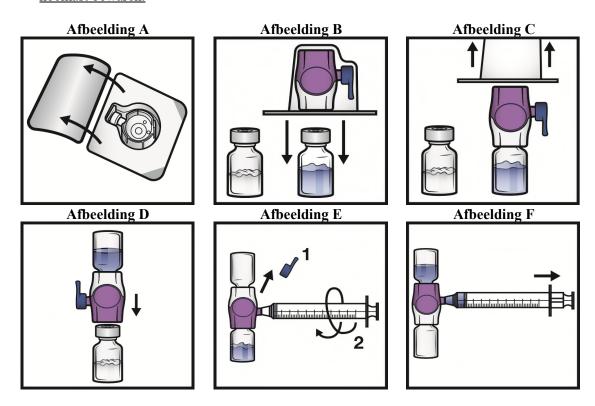
Het gereconstitueerde geneesmiddel moet vóór toediening visueel geïnspecteerd worden op deeltjes en verkleuring. De oplossing moet helder of licht opaalachtig zijn. Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of neerslag bevatten.

Na reconstitutie heeft de oplossing een pH-waarde van 6,7 tot 7,3. De osmolaliteit is $\geq 380 \text{ mosmol/kg}$.

Voorbereiding en reconstitutie met behulp van het BAXJECT II Hi-Flow

Gebruik voor de reconstitutie alleen de injectieflacon met het oplosmiddel en het hulpmiddel voor reconstitutie die in de verpakking worden meegeleverd.

- 1. Pas een antiseptische techniek toe (schone omstandigheden met weinig bacteriën) en gebruik tijdens de reconstitutie een vlak werkvlak.
- 2. Laat de injectieflacons met het poeder en oplosmiddel vóór gebruik op kamertemperatuur komen (tussen 15 °C en 25 °C).
- 3. Verwijder de plastic dop van de injectieflacons met het poeder en oplosmiddel.
- 4. Reinig de rubber stoppen met een alcoholdoekje en laat voor gebruik drogen.
- 5. Open de verpakking van het BAXJECT II Hi-Flow door de beschermfolie open te trekken zonder de binnenzijde aan te raken (Afbeelding A). Neem het hulpmiddel niet uit de verpakking.
- 6. Draai de verpakking om. Recht omlaag duwen om de doorzichtige plastic prikker volledig door de stop van de injectieflacon met het oplosmiddel te drukken (Afbeelding B).
- 7. Houd de rand van de verpakking van de BAXJECT II Hi-Flow vast en verwijder de verpakking van het hulpmiddel (Afbeelding C). Laat de blauwe dop op de BAXJECT II Hi-Flow zitten. Raak de onbeschermde paarse plastic spike niet aan.
- 8. Draai het systeem om zodat de injectieflacon met het oplosmiddel zich bovenaan bevindt. Druk de paarse plastic prikker snel volledig in de stop van de injectieflacon met het poeder door deze recht omlaag te duwen (Afbeelding D). Door het vacuüm wordt het oplosmiddel opgezogen in de injectieflacon met het poeder.
- 9. Voorzichtig zwenken tot het poeder volledig opgelost is. <u>Na reconstitutie niet opnieuw in de koelkast bewaren.</u>



Toedienen

- Inspecteer de gereconstitueerde oplossing vóór toediening visueel op deeltjes en verkleuring.
 - O De gereconstitueerde oplossing hoort er helder en kleurloos uit te zien.
 - Niet gebruiken als de oplossing deeltjes bevat of verkleurd is.
- Zo snel mogelijk, maar niet later dan 3 uur na reconstitutie toedienen.

<u>Toedieningsstappen</u>

- 1. Neem de blauwe dop van het BAXJECT II Hi-Flow (Afbeelding E). **Zuig geen lucht op in de injectiespuit.** Sluit de injectiespuit aan op de BAXJECT II Hi-Flow. Geadviseerd wordt om een luerlock-spuit te gebruiken.
- 2. <u>Draai het systeem ondersteboven</u> (nu bevindt de injectieflacon met het poeder zich bovenaan). Trek de zuiger langzaam uit om de gereconstitueerde oplossing in de spuit op te zuigen (Afbeelding F).
- 3. Koppel de spuit los; bevestig een geschikte naald en dien de intraveneuze injectie toe. Als een patiënt meer dan één injectieflacon ADYNOVI moet krijgen, kan de inhoud van meerdere injectieflacons in één en dezelfde injectiespuit worden opgezogen.

 Er is een afzonderlijk BAXJECT II Hi-Flow nodig om elke injectieflacon ADYNOVI met het oplosmiddel te reconstitueren.
- 4. Toedienen in maximaal 5 minuten (maximale infusiesnelheid 10 ml per minuut).

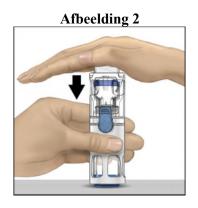
Het wordt ten zeerste aanbevolen om bij iedere toediening van ADYNOVI de naam en het partijnummer van het product te noteren. Verwijderbare etiketten worden meegeleverd op de injectieflacon met het poeder.

Reconstitutie met BAXJECT III

Niet gebruiken als de dop van de blisterverpakking niet volledig verzegeld is

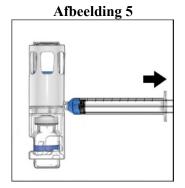
- 1. Als het product nog in de koelkast is opgeslagen, neemt u de verzegelde blisterverpakking (bevat injectieflacons met poeder en oplosmiddel, al gemonteerd in het hulpmiddel voor reconstitutie) uit de koelkast en laat u deze op kamertemperatuur komen (tussen 15 °C en 25 °C).
- 2. Was grondig uw handen met warm water en zeep.
- 3. Open de ADYNOVI-blisterverpakking door de beschermfolie weg te trekken. Neem de BAXJECT III uit de blisterverpakking.
- 4. Leg de injectieflacon met het poeder op een vlak werkvlak met de injectieflacon met het oplosmiddel bovenop (Afbeelding 1). De injectieflacon met het oplosmiddel is voorzien van een blauwe streep. Verwijder de blauwe dop pas wanneer dit in een latere stap wordt gevraagd.
- 5. Houd met uw ene hand de injectieflacon met het poeder in de BAXJECT III en druk met de andere hand stevig op de injectieflacon met het oplosmiddel, totdat het hulpmiddel geheel is ingedrukt en het oplosmiddel in de injectieflacon met het poeder stroomt (Afbeelding 2). Kantel het hulpmiddel niet totdat de injectieflacon leeg is.
- 6. Controleer of alle oplosmiddel is overgebracht. Zwenk de injectieflacon voorzichtig tot alle materiaal is opgelost (Afbeelding 3). Controleer of het poeder volledig opgelost is omdat anders niet alle gereconstitueerde oplossing door het filter van het hulpmiddel zal stromen. Het product lost snel op (meestal in minder dan 1 minuut). Na reconstitutie moet de oplossing helder, kleurloos en vrij van deeltjes zijn.







Afbeelding 4



Toedienen

- Inspecteer het gereconstitueerde oplosmiddel vóór toediening visueel op deeltjes en verkleuring.
 - O De gereconstitueerde oplossing hoort er helder en kleurloos uit te zien.
 - O Niet gebruiken als de oplossing deeltjes bevat of verkleurd is.
- Zo snel mogelijk, maar niet later dan 3 uur na reconstitutie toedienen.

<u>Toedieningsstappen</u>

- 1. Verwijder de blauwe dop van de BAXJECT III (Afbeelding 4). **Zuig geen lucht op in de injectiespuit.** Sluit de injectiespuit aan op de BAXJECT III. Geadviseerd wordt om een luerlock-spuit te gebruiken.
- 2. <u>Draai het systeem ondersteboven</u> (nu bevindt de injectieflacon met het poeder zich bovenaan). Trek de zuiger langzaam uit om de gereconstitueerde oplossing in de spuit op te zuigen (Afbeelding 5).
- 3. Koppel de spuit los; bevestig een geschikte naald en dien de intraveneuze injectie toe. Als een patiënt meer dan één injectieflacon ADYNOVI moet krijgen, kan de inhoud van meerdere injectieflacons in één en dezelfde injectiespuit worden opgezogen.
- 4. Toedienen in maximaal 5 minuten (maximale infusiesnelheid 10 ml per minuut).

Het wordt ten zeerste aanbevolen om bij iedere toediening van ADYNOVI de naam en het partijnummer van het product te noteren. Verwijderbare etiketten worden meegeleverd op de blisterverpakking.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baxalta Innovations GmbH Industriestrasse 67 A-1221 Wenen Oostenrijk medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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 VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 08 januari 2018

Datum van laatste verlenging: 09 november 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu/

Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADYNOVI 250 I.E./2 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie ADYNOVI 500 I.E./2 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie ADYNOVI 1 000 I.E./2 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

ADYNOVI 250 I.E./2 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 250 I.E. humane stollingsfactor VIII (rDNA), rurioctocog alfa pegol, overeenkomend met een concentratie van 125 I.E./ml na reconstitutie met 2 ml oplosmiddel.

ADYNOVI 500 I.E./2 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 500 I.E. humane stollingsfactor VIII (rDNA), rurioctocog alfa pegol, overeenkomend met een concentratie van 250 I.E./ml na reconstitutie met 2 ml oplosmiddel.

ADYNOVI 1 000 I.E./2 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 1 000 I.E. humane stollingsfactor VIII (rDNA), rurioctocog alfa pegol, overeenkomend met een concentratie van 500 I.E./ml na reconstitutie met 2 ml oplosmiddel.

De potentie (internationale eenheden, I.E.) wordt bepaald met de chromogene test. De specifieke activiteit van ADYNOVI is ongeveer 3 800-6 000 I.E./mg eiwit.

Rurioctocog alfa pegol (gePEGyleerde humane stollingsfactor VIII (rDNA) is een eiwit met 2332 aminozuren met een moleculair gewicht van ongeveer 280 kDa, geconjugeerd met een 20 kDa polyethyleenglycol (PEG). Het wordt geproduceerd middels recombinant-DNA-techniek in ovariumcellijnen van de Chinese hamster ('Chinese Hamster Ovary', CHO).

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke injectieflacon met poeder bevat 0,45 mmol (10 mg) natrium (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie (poeder voor oplossing voor injectie).

Poeder: wit tot gebroken wit, brokkelig poeder. Oplosmiddel: heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten van 12 jaar en ouder met hemofilie A (congenitale factor VIII-deficiëntie).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet plaatsvinden onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hemofilie.

Niet eerder behandelde patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ADYNOVI bij niet eerder behandelde patiënten zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Controle tijdens de behandeling:

Aanbevolen wordt om gedurende de hele duur van de behandeling op geëigende wijze de factor VIIIniveaus te bepalen en te gebruiken als leidraad voor de toe te dienen dosis en de frequentie van
herhaalde infusies. Individuele patiënten kunnen verschillend reageren op factor VIII, en bijvoorbeeld
verschillende halfwaarde- en hersteltijden hebben. Indien de dosis wordt bepaald op basis van
lichaamsgewicht, kan aanpassing voor patiënten met onder- of overgewicht nodig zijn. Vooral in het
geval van grote chirurgische ingrepen is nauwkeurige monitoring van de substitutietherapie met
stollingsanalyse (factor VIII-activiteit in plasma) onmisbaar.

Veldonderzoek heeft duidelijk gemaakt dat factor VIII-niveaus in plasma kunnen worden gecontroleerd door middel van een chromogene substraattest of een één-fase-stollingstest zoals standaard wordt gebruikt in klinische laboratoria.

Dosering

De dosis en duur van de substitutietherapie zijn afhankelijk van de ernst van de factor VIII-deficiëntie, de locatie en mate van de bloeding en de klinische toestand van de patiënt.

Het aantal toegediende eenheden factor VIII wordt uitgedrukt in internationale eenheden (I.E.), die zijn gerelateerd aan de huidige concentraatstandaard van de WHO (Wereldgezondheidsorganisatie) voor producten met factor VIII. De factor VIII-activiteit in plasma wordt uitgedrukt als een percentage (verhouding tot normaal menselijk plasma) of, bij voorkeur, in internationale eenheden (verhouding tot een internationale standaard voor factor VIII in plasma).

Eén internationale eenheid (I.E.) factor VIII-activiteit komt overeen met de hoeveelheid factor VIII in één ml normaal humaan plasma.

'On demand'-behandeling

De vereiste dosis factor VIII wordt bepaald aan de hand van de empirische bevinding dat 1 I.E. factor VIII per kg lichaamsgewicht de factor VIII-activiteit in plasma doet stijgen met 2 I.E./dl. De vereiste dosis wordt bepaald aan de hand van de volgende formule:

Vereiste aantal internationale eenheden (I.E.) = lichaamsgewicht (kg) x gewenste stijging van factor VIII (%) x 0.5

De toe te dienen hoeveelheid en de frequentie van toediening moeten altijd worden bepaald op basis van de klinische werkzaamheid in individuele gevallen.

In geval van de volgende bloedingen mag de factor VIII-activiteit niet dalen tot onder het gegeven niveau van plasma-activiteit (uitgedrukt in % ten opzichte van de normale waarde of in I.E./dl) in de overeenkomstige periode.

De volgende tabel 1 kan dienen als leidraad voor de dosering bij bloedingen en tijdens een chirurgische ingreep:

Tabel 1: Leidraad voor de dosering bij bloedingen en tijdens een chirurgische ingreep

Ernst van de hemorragie/aard van de chirurgische ingreep	Vereiste factor VIII- activiteit (% of I.E./dl)	Frequentie van toediening (uren)/therapieduur (dagen)
Hemorragie		
Beginnende hemartrose, bloeding van spier of bloeding in de mondholte.	20 – 40	Herhaal de injecties om de 12 tot 24 uur. Ten minste 1 dag, tot de bloeding stopt (de pijn weg is) of tot genezing van de wond is bereikt.
Meer uitgebreide hemartrose, bloeding van spier of hematoom.	30 – 60	Herhaal de injecties om de 12 tot 24 uur gedurende 3 – 4 dagen of langer tot de pijn en de acute invaliditeit verdwenen zijn.
Levensbedreigende hemorragieën.	60 – 100	Herhaal de injecties om de 8 tot 24 uur tot het levensgevaar geweken is.
Chirurgische ingreep	20 (0	
Klein Waaronder tandextracties.	30 – 60	Om de 24 uur ten minste 1 dag, tot genezing van de wond bereikt is.
Groot	80 – 100	Herhaal de injecties om de 8 tot 24 uur tot adequate genezing
	(pre- en postoperatief)	van de wond. Vervolgens behandeling voortzetten gedurende ten minste 7 dagen om de factor VIII-activiteit tussen 30% en 60% (I.E./dl) te houden.

Profylaxe

Voor langetermijnprofylaxe is de aanbevolen dosering tweemaal per week 40 tot 50 I.E. ADYNOVI per kg lichaamsgewicht, bij intervallen van 3 tot 4 dagen. Aanpassing van doses en toedieningsintervallen kunnen worden overwogen op basis van bereikte factor VIII-niveaus en individuele bloedingsneiging (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De dosering bij pediatrische patiënten (12 tot 18 jaar) is bij 'on demand'-behandeling gelijk aan die bij volwassen patiënten. De profylactische behandeling voor patiënten van 12 tot < 18 jaar is gelijk aan die voor volwassen patiënten. De huidige beschikbare gegevens voor patiënten onder de 12 jaar worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2. Aanpassing van doses en toedieningsintervallen kunnen worden overwogen op basis van bereikte factor VIII-niveaus en individuele bloedingsneiging (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Wijze van toediening

ADYNOVI is voor intraveneus gebruik.

De toedieningssnelheid moet worden bepaald zodat deze voor de patiënt aangenaam is, tot maximaal 10 ml/min.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, het moedermolecuul octocog alfa of een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Bekende allergische reactie op muizen- of hamstereiwit.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Overgevoeligheid

Er zijn allergische overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, gemeld bij gebruik van ADYNOVI. Het geneesmiddel bevat sporen van muizen- en hamstereiwit. Indien zich symptomen van overgevoeligheid voordoen, moeten patiënten worden geadviseerd om het gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk te staken en contact op te nemen met hun arts. Patiënten moeten worden geïnformeerd over vroege tekenen van overgevoeligheidsreacties, waaronder galbulten, gegeneraliseerde urticaria, beklemd gevoel in de borst, piepen, hypotensie en anafylaxie.

In geval van shock dient de standaard medische behandeling voor shock toegepast te worden.

Remmers

De vorming van neutraliserende antistoffen (remmers) tegen factor VIII is een bekende complicatie bij de behandeling van patiënten met hemofilie A. Deze remmers zijn doorgaans IgG-immunoglobulinen, gericht tegen de pro-stollingsactiviteit van factor VIII, die aan de hand van het aangepaste onderzoek gekwantificeerd worden in Bethesda-eenheden (BE) per ml plasma. Het risico op vorming van remmers houdt verband met de ernst van de aandoening en de blootstelling aan factor VIII, waarbij dit risico het grootst is tijdens de eerste 50 behandelingsdagen. Daarna blijft het de rest van het leven aanwezig, hoewel het risico zeldzaam is.

De klinische relevantie van de vorming van remmers is afhankelijk van de titer van de remmer, waarbij geldt dat remmers met lage titers minder risico op een onvoldoende klinische respons opleveren dan remmers met hoge titers.

In het algemeen moeten alle patiënten die met producten met stollingsfactor VIII behandeld worden nauwkeurig worden gecontroleerd en gevolgd aan de hand van relevante klinische waarnemingen en laboratoriumtests om de vorming van remmers na te gaan. Indien de verwachte niveaus van factor VIII-activiteit in plasma niet verkregen worden of indien de bloeding niet onder controle gehouden wordt met een aangepaste dosis, moet een onderzoek worden uitgevoerd om na te gaan of er een factor VIII-remmer aanwezig is. Bij patiënten met een hoge spiegel aan remmers is het mogelijk dat de factor VIII-therapie niet doeltreffend is en moeten alternatieve therapieën worden overwogen. De behandeling van dergelijke patiënten moet worden uitgevoerd door artsen die ervaring hebben met de behandeling van hemofilie en met factor VIII-remmers.

Immuuntolerantie-inductie (ITI)

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar voor het gebruik van ADYNOVI bij ITI.

Cardiovasculaire aandoeningen

Bij patiënten met bestaande risicofactoren voor hart- en vaataandoeningen kan substitutietherapie met factor VIII het risico op deze aandoeningen verhogen.

Katheterverwante complicaties tijdens behandeling

Indien een instrument voor centraal-veneuze toegang is vereist, dient het risico op daarmee verbonden complicaties te worden overwogen, waaronder lokale infecties, bacteriëmie en trombose op de katheterplaats.

Overwegingen met betrekking tot hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat tot 12,42 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 0,62% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. Afhankelijk van het lichaamsgewicht en de dosering, ontvangt de patiënt mogelijk meer dan één flacon. Hier moet rekening mee worden gehouden door patiënten met een zoutarm dieet.

Het wordt sterk aanbevolen dat telkens wanneer ADYNOVI wordt toegediend bij een patiënt, de naam en het batchnummer van het product worden genoteerd om een koppeling te houden tussen de patiënt en de batch van het geneesmiddel.

Pediatrische patiënten

De vermelde waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik zijn van toepassing op zowel volwassenen als kinderen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interacties van humane stollingsfactor VIII (rDNA) met andere geneesmiddelen gemeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen studies met factor VIII uitgevoerd naar de voortplanting bij dieren. Op grond van het zeldzame optreden van hemofilie A bij vrouwen bestaat er geen ervaring met het gebruik van factor VIII tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding. Daarom mag factor VIII uitsluitend tijdens de zwangerschap en borstvoeding worden toegediend indien hiervoor een duidelijke indicatie bestaat.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

ADYNOVI heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Overgevoeligheidsreacties of allergische reacties (zoals mogelijk angio-oedeem, branderig en stekend gevoel op de injectieplaats, koude rillingen, overmatig blozen, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, galbulten, hypotensie, lethargie, nausea, rusteloosheid, tachycardie, beklemd gevoel in de borst, tintelen, braken, piepen) zijn in zeldzame gevallen waargenomen en kunnen zich in sommige gevallen ontwikkelen tot ernstige anafylaxie (waaronder shock).

Bij patiënten met hemofilie A die zijn behandeld met factor VIII, waaronder ADYNOVI, kunnen zich neutraliserende antistoffen (remmers) vormen. Indien dergelijke remmers voorkomen, uit zich dit in een onvoldoende klinische respons. In deze gevallen wordt aangeraden contact op te nemen met een gespecialiseerd hemofiliecentrum (zie rubriek 5.1).

Tabel met bijwerkingen

De veiligheid van ADYNOVI werd beoordeeld bij 365 eerder behandelde patiënten met ernstige hemofilie A (factor VIII minder dan 1% van normaal), die ten minste één dosis ADYNOVI kregen tijdens zes voltooide multicenter, prospectieve, open-label klinische onderzoeken en één lopend klinisch onderzoek.

De bijwerkingen in de volgende tabel zijn gerangschikt op systeem/orgaanklasse volgens gegevensbank MedDRA en op MedDRA-voorkeursterm.

De frequenties zijn vastgesteld volgens de volgende conventie: Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/10$); Vaak (1/100, <1/10); Soms ($\geq 1/1.000$, <1/100); Zelden ($\geq 1/10.000$, <1/1.000); Zeer zelden (<1/10.000); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2: Bijwerkingen gemeld voor ADYNOVI

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerkingen	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Factor VIII-remming	Soms (PTP's)*
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid	Soms
	Anafylactische reactie**	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Zeer vaak
	Duizeligheid	Vaak
Oogaandoeningen	Oculaire hyperemie	Soms
Bloedvataandoeningen	Overmatig blozen	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree	Vaak
	Nausea	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash	Vaak
	Rash pruritus	Soms
	Urticaria	Vaak
Onderzoeken	Eosinofielentelling verhoogd	Soms
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Infusie gerelateerde reactie	Soms

^{*} De frequentie is gebaseerd op onderzoeken met alle producten met factor VIII waaraan patiënten met ernstige hemofilie A deelnamen. PTP's = *previously treated patients* (eerder behandelde patiënten).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Overgevoeligheid

De waargenomen overgevoeligheidsbijwerking was een lichte, voorbijgaande, niet-ernstige rash, die zich voordeed bij één tweejarige patiënt die een eerdere rash had gekregen tijdens behandeling met ADYNOVI.

De weergegeven frequenties werden berekend op basis van alle ongewenste voorvallen, zowel gerelateerd als niet-gerelateerd.

^{**} Bijwerking vastgesteld tijdens post-marketing surveillance.

Pediatrische patiënten

Frequentie, type en ernst van bijwerkingen bij kinderen zijn naar verwachting gelijk aan die bij volwassenen. De veiligheid van ADYNOVI werd beoordeeld bij 38 personen < 6 jaar en 34 personen van 6 tot 12 jaar met in totaal respectievelijk 2 880 en 2 975 blootstellingsdagen. De gemiddelde (SD) leeftijd bedroeg respectievelijk 3,3 (1,55) en 8,1 (1,92) jaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in <u>aanhangsel V</u>.

4.9 Overdosering

Er zijn geen symptomen van overdosering met recombinantfactor VIII gemeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihemorragische bloedstollingsfactor VIII, ATC-code: B02BD02.

Het factor VIII/von willebrandfactor-complex bestaat uit twee moleculen (factor VIII en Von Willebrand-factor) met verschillende fysiologische functies. Bij infusie bij hemofiliepatiënten bindt factor VIII aan de Von Willebrand-factor in de bloedsomloop van de patiënt. De geactiveerde factor VIII fungeert als cofactor voor de geactiveerde factor IX, en versnelt de conversie van factor X naar geactiveerde factor X die uiteindelijk protrombine omzet in trombine. Trombine zet vervolgens fibrinogeen om in fibrine, waardoor een stolsel kan ontstaan. Hemofilie A is een erfelijke, geslachtsgebonden aandoening van de bloedstolling als gevolg van verlaagde factor VIII:C-niveaus en leidt tot hevige bloedingen in gewrichten, spieren en inwendige organen, hetzij spontaan, hetzij als gevolg van trauma of operatieve ingrepen. Door substitutietherapie worden de plasmaniveaus van factor VIII verhoogd, waardoor de factordeficiëntie en de bloedingsneigingen tijdelijk worden gecorrigeerd.

Rurioctocog alfa pegol is een gepegyleerde humane recombinantstollingsfactor VIII met een verlengde halfwaardetijd. Rurioctocog alfa pegol is een covalent conjugaat van octocog alfa dat bestaat uit 2 332 aminozuren met polyethyleenglycol-reagens (PEG-reagens) (MW 20 kDa). De therapeutische werking van rurioctocog alfa pegol is afgeleid van octocog alfa, dat met recombinant-DNA-techniek wordt vervaardigd uit de ovariumcellen van de Chinese hamster. Vervolgens wordt octocog alfa covalent geconjugeerd met het PEG-reagens. Het PEG-deel wordt geconjugeerd tot octocog alfa om de plasmahalfwaardetijd te verlengen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van ADYNOVI werden beoordeeld tijdens een centraal, multicenter, open-label, prospectief klinisch onderzoek waarbij de werkzaamheid van een profylactisch behandelingsschema van tweemaal per week werd vergeleken met 'on demand'-behandeling en de hemostatische werkzaamheid bij de behandeling van bloedingen werd bepaald. In totaal kregen 137 mannelijke PTP's (12 tot 65 jaar) met ernstige hemofilie A ten minste één infusie met ADYNOVI. Vijfentwintig van de 137 personen waren jongeren van 12 tot 18 jaar.

Immunogeniciteit

Bij geen van de proefpersonen die deelnamen aan één of meer van de zes voltooide klinische onderzoeken met eerder behandelde patiënten vormden zich persisterende neutraliserende (remmende) antistoffen tegen FVIII van ≥ 0,6 BU/ml (op basis van de Nijmegen-modificatie van de Bethesda-assay). Bij één patiënt ontwikkelde zich een tijdelijke FVIII-remmer aan de ondergrens van positief (0,6 BU) tijdens een aangepaste profylaxe gericht op een FVIII-niveau van 8 tot 12%.

In een lopend onderzoek bij niet eerder behandelde patiënten < 6 jaar met ernstige hemofilie A werden in voorlopige rapporten negen gevallen gemeld, waarbij zich FVIII-remmers ontwikkelden tijdens de behandeling met ADYNOVI.

Profylactische behandeling

De personen kregen hetzij een profylactische behandeling (n = 120) met ADYNOVI in een dosis van tweemaal per week 40-50 I.E. per kg, hetzij een 'on demand'-behandeling (n = 17) met ADYNOVI in een dosis van 10-60 I.E. per kg gedurende een periode van 6 maanden. Het mediane doseringsinterval was 3,6 dagen en de gemiddelde dosis (SD) was 48,7 (4,4) I.E./kg. Van de 120 (98%) profylaxepatiënten bleven er 118 bij het aanbevolen beginschema zonder dosiswijziging en werd van 2 patiënten vanwege bloedingen in doelgewrichten de dosis verhoogd naar 60 I.E./kg tijdens de profylaxe.

In de populatie volgens protocol, d.w.z. met dosering volgens de protocolspecifieke doseringseisen, kregen in totaal 101 personen in de profylaxe-arm een schema van tweemaal per week en werden 17 personen in de 'on demand'-arm behandeld bij bloedingen. Het mediane aantal bloedingen per jaar (annualised bleeding rate - ABR) in de 'on demand'-behandelarm was 41,5, terwijl dit 1,9 was bij personen die een profylaxeschema van tweemaal per week volgden. Het mediane gezamenlijke ABR (Q1; Q3) in de 'on demand'-arm was 38,1 (24,5; 44,6), terwijl dit voor profylaxe 0,0 (0,0; 2,0) was. Het mediane spontane ABR was in de 'on demand'-arm 21,6 (11,2; 33,2), terwijl dit voor profylaxe 0,0 (0,0; 2,2) was. De resultaten voor de volledige analyse-populatie waren vergelijkbaar met de resultaten voor de populatie volgens protocol. Van belang is dat het ABR niet vergelijkbaar is voor verschillende factorconcentraten en voor verschillende klinische onderzoeken.

Van de 101 patiënten hadden er 40 (40%) geen bloedingen, hadden er 58 (57%) geen gewrichtsbloedingen en hadden er 58 (57%) geen spontane bloedingen in de profylaxe-arm. Alle patiënten in de 'on demand'-arm hadden een bloeding, waaronder een gewrichtsbloeding of een spontane bloeding.

Behandeling van bloedingen

In totaal werden 518 bloedingen behandeld met ADYNOVI in de per-protocolpopulatie. Hiervan deden zich 361 bloedingen (n = 17 personen) voor in de 'on demand'--arm en 157 (n = 61 personen) in de profylaxe-arm. De mediane dosis per infusie voor de behandeling van alle bloedingen in de per-protocolpopulatie was 32,0 (interkwartielafstand (*Interquartile Range*, IQR): 21,5) I.E. per kg. In totaal werd 95,9% van de bloedingen onder controle gebracht met 1 tot 2 infusies en werd 85,5% onder controle gebracht met slechts 1 infusie. Van de 518 bloedingen werd de reactie op behandeling met ADYNOVI in 96,1% gevallen beoordeeld als uitstekend (volledig verdwijnen van de pijn en stoppen van objectieve bloedingsverschijnselen na één infusie) of goed (duidelijke verlichting van pijn en/of verbetering van bloedingsverschijnselen na één infusie).

Pediatrische patiënten < 12 jaar

In het onderzoek bij kinderen werd voor in totaal 66 PTP's met ernstige hemofilie A de dosis bepaald (32 patiënten < 6 jaar en 34 patiënten van 6 tot 12 jaar). Het profylaxeschema was tweemaal per week 40 tot 60 I.E. ADYNOVI per kg. De gemiddelde dosis (SD) was 54,3 (6,3) I.E./kg en de mediane frequentie van infusies per week was 1,87. Het mediane totale ABR voor de 65 patiënten in de perprotocolpopulatie was 2,0 (IQR: 3,9) en het mediane ABR voor zowel spontane bloedingen als

gewrichtsbloedingen was 0 (IQR: 1,9). Van de 65 patiënten hadden er 24 (37%) geen bloedingen, hadden er 47 (72%) geen gewrichtsbloedingen en hadden er 43 (66%) geen spontane bloedingen in de profylaxe-arm.

Van de 70 bloedingen die tijdens het onderzoek bij kinderen werden waargenomen, werd 82,9% onder controle gebracht met 1 infusie en werd 91,4% onder controle gebracht met 1 of 2 infusies. Bij 63 van de 70 bloedingen (90,0%) werd de controle over de bloeding beoordeeld als uitstekend (volledig verdwijnen van de pijn en stoppen van objectieve bloedingsverschijnselen na één infusie) of goed (duidelijke verlichting van pijn en/of verbetering van bloedingsverschijnselen na één infusie).

Perioperatieve behandeling (chirurgische profylaxe)

In het onderzoek naar ingrepen werden in totaal 21 grote chirurgische ingrepen en 5 aanvullende kleine ingrepen uitgevoerd en beoordeeld bij 21 individuele patiënten. Voor grote ingrepen varieerde de preoperatieve oplaaddosis van 36 I.E./kg tot 109 I.E./kg (mediaan: 63 I.E./kg); de postoperatieve totale dosis varieerde van 186 I.E./kg tot 1 320 I.E./kg (mediaan: 490 I.E./kg). De mediane totale dosis voor grote ingrepen was 553 I.E./kg (variatiebreedte: 248-1 394 I.E./kg) en de mediane totale dosis voor kleine ingrepen was 106 I.E./kg (variatiebreedte: 76-132 I.E./kg).

Voor alle 26 ingrepen (21 groot, 5 klein) werd de perioperatieve hemostatische werkzaamheid beoordeeld als uitstekend (bloedverlies minder dan of gelijk aan bloedverlies zoals verwacht voor hetzelfde type ingreep bij een niet-hemofiliepatiënt en benodigde bloedbestanddelen voor transfusies minder dan of gelijk aan bloedbestanddelen zoals verwacht bij niet-hemofiliepatiënten). De mediaan (IQR) voor waargenomen intra-operatief bloedverlies (n = 14) was 10,0 (20,0) ml, terwijl het voorspelde gemiddelde bloedverlies (n = 14) 150,0 (140,0) ml was voor grote orthopedische ingrepen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ADYNOVI in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van congenitale factor VIII-deficiëntie. (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Profylactische behandeling op lange termijn bij pediatrische en volwassen patiënten

De langetermijnveiligheid en -werkzaamheid van ADYNOVI bij profylaxe en behandeling van bloedingen werd beoordeeld bij 216 eerder behandelde pediatrische en volwassen patiënten met ernstige hemofilie A, die ofwel eerder hadden deelgenomen aan andere ADYNOVI-onderzoeken of die niet eerder werden behandeld met ADYNOVI. In de behandelde populatie ontvingen proefpersonen van ≥ 12 jaar oud een vaste tweewekelijkse dosis van 40 tot 50 I.E./kg en die van < 12 jaar oud een dosis van 40 tot 60 I.E./kg. Indien vereist om FVIII-dalwaarden van > 1% in stand te houden, kon de dosis worden verhoogd tot maximaal 80 I.E./kg tweemaal per week. Proefpersonen die kozen voor een (farmacokinetisch) aangepast profylactisch behandelingsschema ontvingen minstens tweemaal per week doses van maximaal 80 I.E./kg per infuus, gericht op FVIII-dalwaarden van \geq 3%. Tabel 3 toont de ABR per profylaxeschema, bloedingslocatie en etiologie.

Tabel 3: Annualised Bleeding Rate (ABR) per profylaxeschema (ITT-populatie)

Etiologie van de	Tweewekelijks	Om de 5 dagen	Om de 7 dagen	Aangepast aan
bloedingslocatie	(N=186)	(N=56)	(N=15)	PK ^a (N=25)
		Gemio	ldelde	
	[Pun	tschatting – 95% be	trouwbaarheidsinte	rval]
Totaal	2,2 [1,85 - 2,69]	2,1 [1,54 - 2,86]	2,7 [1,44 - 5,20]	2,6 [1,70 - 4,08]
Gezamenlijk	1,2 [0,96 - 1,58]	1,1 [0,81 - 1,55]	2,0 [0,90 - 4,62]	1,4 [0,91 - 2,17]
Spontaan	1,2 [0,92 - 1,56]	1,3 [0,87 - 2,01]	1,8 [0,78 - 4,06]	1,0 [0,54 - 1,71]

Puntschattingen en 95% betrouwbaarheidsintervallen bepaald op basis van een gegeneraliseerd lineair model geschikt voor een negatieve binomiale distributie met logaritmische linkfunctie.

Proefpersonen die doses ontvangen in meer dan één behandelingsschema worden opgenomen in samenvattingen voor meerdere behandelingsschema's.

Omvat alle proefpersonen in het onderzoek (volwassenen en pediatrische proefpersonen <18 jaar) voor tweewekelijkse aan PK-aangepaste dosering. Geen proefpersonen <12 jaar werden opgenomen in de 'om de 5 dagen' en 'om de 7 dagen' dosering. ITT = intent to treat; N = aantal proefpersonen opgenomen in de analyse

^a Gericht op dalwaarden van FVIII-activiteit ≥ 3% van normaal

Van belang is dat ABR niet vergelijkbaar is tussen verschillende factor concentraten en tussen verschillende klinische onderzoeken.

De hemostatische werkzaamheid op lange termijn werd beoordeeld bij 910 bloedingen die met ADYNOVI werden behandeld en werd als uitstekend of goed beoordeeld bij 88,5% van de bloedingen. > 85% van de bloedingsbehandelingen binnen alle leeftijdscategorieën en voor zowel het behandelingsschema met de vaste dosis als dat met de dosis aangepast aan PK werden als uitstekend of goed beoordeeld. De meeste bloedingen werden behandeld met één (74,0%) of twee (15,4%) infusen.

Het klinisch PROPEL-onderzoek met aangepaste profylaxe bij adolescenten en volwassenen

De veiligheid en werkzaamheid van ADYNOVI werd beoordeeld in een multicenter, prospectief, gerandomiseerd, open-label onderzoek bij 121 (115 gerandomiseerde) adolescenten (12 tot 18 jaar oud) en eerder behandelde volwassen patiënten met ernstige hemofilie A tijdens een behandelingsperiode van 12 maanden. In het onderzoek werden 2 op basis van de PK aangepaste, profylactische doseringsschema's van ADYNOVI, met een tweewekelijkse dosis (N=57) gericht op factor VIII-dalwaarden van 1 tot 3% of dosis om de andere dag (N=58) gericht op 8 tot 12%, met elkaar vergeleken. Hierbij werden de percentages proefpersonen bepaald die een totale ABR van 0 bereikten in de tweede onderzoeksperiode van zes maanden.

De gemiddelde profylaxedoses die in de dalgroepen van 1 tot 3% en 8 tot 12% werden toegediend, waren respectievelijk 3 866,1 I.E./kg per jaar [gemiddelde (SD) infusen per week = 2,3 (0,58)] en 7 532,8 I.E./kg per jaar [gemiddelde (SD) infusen per week = 3,6 (1,18)]. Na de dosisaanpassing tijdens de eerste profylaxeperiode van zes maanden lagen de mediane dalwaarden in de tweede periode van zes maanden (op basis van de eenfasige stollingstest en berekend tot op het einde van het geplande infuusinterval) tussen 2,10 I.E./dl en 3,00 I.E./dl in de groep met de dalwaarden van 1 tot 3% en tussen 10,70 I.E./dl en 11,70 I.E./dl in de groep met dalwaarden van 8 tot 12%. Hiermee werd aangetoond dat de dosering in de twee profylactische behandelingsschema's over het algemeen voldoende was om de gewenste FVIII-dalwaarden te bereiken en in stand te houden.

Het primaire eindpunt van het onderzoek, het deel proefpersonen dat tijdens de tweede periode van zes maanden een totale ABR van 0 had, werd niet bereikt in de ITT- patiëntenpopulatie (p = 0.0545) maar werd bereikt in de per-protocolpopulatie (p = 0.0154). Tabel 4 geeft het deel van de gerandomiseerde proefpersonen zonder totale ABR's, spontane ABR's en spontane gezamenlijke bloedingen op jaarbasis (AJBR's) tijdens de tweede onderzoeksperiode van zes maanden weer.

Tabel 4: Annualised Bleeding Rate (ABR) van 0, tweede onderzoeksperiode van zes maanden

Deel van de proefpersonen zonder bloeding in zes maanden [Puntschatting – 95% betrouwbaarheidsinterval]
ITT-populatie

	1-3% dalwaarde (N=57)	8-12% daalwaarde (N=58)	
Totale ABR van 0	0,421 [0,292; 0,549]	0,621[0,491; 0,750]	
Spontane ABR van 0	0,596 [0,469; 0,724]	0,760 [0,645; 0,875]	
Spontane AJBR van 0	0,649 [0,525; 0,773]	0,850 [0,753; 0,947]	
ABR = Annualised bleeding rate, AJBR = Annualised joint bleeding rate Annualised bleeding rate bepaald door het aantal bloedingen te delen door de observatieperiode in jaren.			
	Percentage proefpersonen zonder bloeding in zes maanden [Puntschatting – 95% betrouwbaarheidsinterval]		

Percentage proefpersonen zonder bloeding in zes maanden	[Puntschatting - 95% betrouwbaarheidsinterval]	Per-protocolpopulatie		1-3% dalwaarde (N=52)	8-12% daalwaarde (N=43)	
Totale ABR van 0	0,404 [0,270; 0,549]	0,674 [0,515; 0,809]				
Spontane ABR van 0	0,596 [0,451; 0,730]	0,814 [0,666; 0,916]				
Spontane AJBR van 0	0,654 [0,509; 0,780]	0,907 [0,779; 0,974]				

ABR = Annualised bleeding rate, AJBR = Annualised joint bleeding rate

Per-protocolpopulatie = alle proefpersonen die de tweede profylactische behandelingsperiode van zes maanden hebben afgerond en geen ernstige afwijkingen van het protocol vertoonden die een invloed zouden kunnen hebben op de onderzoeksresultaten.

Annualised bleeding rate bepaald door het aantal bloedingen te delen door de observatieperiode in jaren.

Van belang is dat ABR niet vergelijkbaar is tussen verschillende factor concentraten en tussen verschillende klinische onderzoeken.

Tabel 5 geeft de totale ABR's, spontane ABR's en spontane AJBR's tijdens de tweede onderzoeksperiode van zes maanden weer.

Tabel 5: Annualised Bleed Rate (ABR) in de tweede onderzoeksperiode van zes maanden

		ITT-populatie				
	1-3% dalv	1-3% dalwaarde (N=57)		8-12% daalwaarde (N=53)		
	Mediaan	Gemiddelde	Mediaan	Gemiddelde (SD)		
		(SD)				
Totale 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 = Annualised bleeding rate, AJBR = Annualised joint bleeding rate

Annualised bleeding rate bepaald door het aantal bloedingen te delen door de observatieperiode in jaren.

	Per-protocolpopulatie				
	1-3% dalwaarde (N=52)		8-12% daalwaarde (N=43)		
	Mediaan	Gemiddelde	Mediaan	Gemiddelde (SD)	
		(SD)			
Totale 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)	

 $ABR = Annualised\ bleeding\ rate,\ AJBR = Annualised\ joint\ bleeding\ rate$

Per-protocolpopulatie = alle proefpersonen die de tweede profylactische behandelingsperiode van zes maanden hebben afgerond en geen ernstige afwijkingen van het protocol vertoonden die een invloed zouden kunnen hebben op de onderzoeksresultaten.

Annualised bleeding rate bepaald door het aantal bloedingen te delen door de observatieperiode in jaren.

In totaal werden 242 bloedingen bij 66 proefpersonen met ADYNOVI behandeld; 155 bloedingen bij 40 proefpersonen in de groep met dalwaarden van 1 tot 3% en 87 bloedingen bij 26 proefpersonen in de groep met dalwaarden van 8 tot 12%. De meeste bloedingen (86,0%, 208/242) werden behandeld met één of twee infusen en nadat de bloeding was verholpen, werd de bloedingsbehandeling bij 84,7% (205/242) van de bloedingen als uitstekend of goed beoordeeld.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van ADYNOVI werd beoordeeld in een cross-over onderzoek met octocog alfa bij 26 patiënten (18 volwassenen en 8 jongeren tot 18 jaar) en bij 22 patiënten (16 volwassenen en 6 jongeren tot 18 jaar) na 6 maanden behandeling met ADYNOVI. De factor VIII-activiteit in plasma werd gemeten met de één-fase-stollingstest en chromogene test.

ADYNOVI heeft een verlengde halfwaardetijd van 1,4 tot 1,5 maal zoveel als humane recombinantfactor VIII (octocog alfa) bij jongeren tot 18 jaar en volwassenen, zoals bepaald aan de hand van respectievelijk één-fase-stollingstests en chromogene tests. Ook werden een toename van AUC en een afname van klaring waargenomen ten opzichte van het moedermolecuul octocog alfa. Het incrementeel herstel voor de producten was vergelijkbaar. De verandering in farmacokinetische parameters was vergelijkbaar bij volwassenen en jongeren tot 18 jaar en bij de één-fase-stollingstest en de chromogene substraattest.

Pediatrische farmacokinetiek

Farmacokinetische parameters berekend op basis van 39 patiënten jonger dan 18 jaar ('intent-to-treat'-analyse) zijn beschikbaar voor 14 kinderen (2 tot 6 jaar), 17 oudere kinderen (6 tot 12 jaar) en 8 jongeren (12 tot 18 jaar). De verlenging van de halfwaardetijd bij de pediatrische patiënten was 1,3 tot 1,5 maal bij zowel de één-fase-stollingstest als de chromogene substraattest. Bij kinderen jonger dan 12 jaar was de gemiddelde klaring (op basis van lichaamsgewicht) van ADYNOVI hoger en de gemiddelde halfwaardetijd lager dan bij volwassenen.

Mogelijk is bij kinderen jonger dan 12 jaar een hogere dosis nodig, zie rubriek 4.2.

Tabel 6: Farmacokinetische parameters met de chromogene test (rekenkundig gemiddelde ± SD)

Farmaco- kinetische parameters	ADYNOVI Volwassenen (18 jaar en ouder) N = 18 Dosis: 45 ± 5 I.E./kg	ADYNOVI Jongeren tot 18 jaar (12 tot 18 jaar) N = 8 Dosis: 45 ± 5 I.E./kg	ADYNOVI Pediatrische patiënten (6 tot 12 jaar) N = 17 Dosis: 50 ± 10 I.E./kg	ADYNOVI Pediatrische patiënten (< 6 jaar) N = 14 Dosis: 50 ± 10 I.E./kg	
Opzet		nacokinetiek met loedafname ^a	Populatiefarmacokinetiek met beperkte bloedafname ^b		
Terminale halfwaardetijd (u)	$15,01 \pm 3,89$	$13,80 \pm 4,01$	$11,93 \pm 2,58$	$12,99 \pm 8,75$	
MRT (u)	$19,70 \pm 5,05$	$17,73 \pm 5,44$	$17,24 \pm 3,73$	$18,74 \pm 12,60$	
$CL (ml/(kg \cdot u))^d$	$2,16 \pm 0,75$	$2,58 \pm 0,84$	$2,80 \pm 0,67$	$3,49 \pm 1,21$	
Incrementeel herstel [(I.E./dl)/(I.E./kg)]	$2,87 \pm 0,61$	$2,34 \pm 0,62$	$n.v.t.^{c}$ $(2,19 \pm 0,40)$	$n.v.t.^{c}$ $(1,90 \pm 0,27)$	
$\begin{array}{c} AUC_{0\text{-Inf}} \\ (I.E.\cdot u/dl) \end{array}$	2589 ± 848	$1\ 900 \pm 841$	$2\ 259 \pm 514$	2 190 ± 1 593	
Vss (dl/kg)	$0,\!40 \pm 0,\!09$	$0,54 \pm 0,22$	$0,\!46 \pm 0,\!04$	$0,54 \pm 0,03$	
Cmax (I.E./dl)	145 ± 29	117 ± 28	$n.v.t.^{c}$ (130 ± 24)	$n.v.t.^{c}$ (117 ± 16)	

Afkortingen: C_{max} : maximaal waargenomen activiteit; AUC: oppervlakte onder de curve; MRT: gemiddelde verblijftijd; CL: klaring; V_{ss} : voor lichaamsgewicht aangepast distributievolume in evenwichtstoestand.

^a Individuele farmacokinetiek met 12 monsters na infusie.

^b Farmacokinetisch populatiemodel met 3 monsters na infusie op basis van gerandomiseerd afnameschema

^c n.v.t., niet van toepassing, aangezien incrementeel herstel en C_{max} bij kinderen werden bepaald aan de hand van individuele farmacokinetiek. Tussen haakjes: resultaten voor incrementeel herstel en C_{max} bepaald aan de hand van individuele farmacokinetiek.

^d De klaringswaarde 12,18 ml/(kg·u) voor proefpersoon 122001 in de leeftijdsgroep van 12 tot < 18 jaar is niet opgenomen in de klaringsanalyse.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In het onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering met java-apen deed zich in de middelste doseringsgroep (350 I.E./kg) bij twee dieren vacuolisatie voor in de nieren. Na 2 weken was geen herstel opgetreden. In hoeverre de vacuolisatie in de nieren in het preklinisch onderzoek relevant is voor mensen, is niet bekend.

De niet-klinische gegevens beperken zich tot blootstelling gedurende 1 maand en er is met ADYNOVI geen onderzoek gedaan bij jonge dieren. Het was derhalve niet mogelijk conclusies te trekken over de mogelijke risico's van PEG-ophoping in diverse weefsels/organen met relevantie voor het chronische gebruik van ADYNOVI bij pediatrische patiënten. Er zijn met ADYNOVI geen onderzoeken uitgevoerd naar genotoxiciteit, carcinogeniciteit of reproductietoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Mannitol (E421)
Trehalosedihydraat
Histidine
Glutathion
Natriumchloride
Calciumchloridedihydraat (E509)
Tris(hydroxymethyl)aminomethaan
Polysorbaat 80 (E433)

<u>Oplosmiddel</u>

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen worden gemengd.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

2 jaar.

Vóór opening mag het geneesmiddel gedurende een periode van maximaal 3 maanden worden bewaard bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C). De einddatum van de bewaarperiode van 3 maanden bij kamertemperatuur dient op de doos van het product te worden genoteerd. Deze datum mag de oorspronkelijke gebruiksdatum op de buitenverpakking niet overschrijden. Aan het eind van deze periode mag het product niet terug in de koelkast worden geplaatst, maar moet het worden gebruikt of afgevoerd.

Na reconstitutie

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik zijn aangetoond gedurende 3 uur bij een temperatuur beneden de 30 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de reconstitutiemethode het risico op microbiële contaminatie uitsluit. Indien het niet

onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en bewaarcondities in gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Niet in de koelkast bewaren.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 $^{\circ}$ C – 8 $^{\circ}$ C). Niet in de vriezer bewaren.

ADYNOVI met BAXJECT II Hi-Flow: De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

ADYNOVI in BAXJECT III: De verzegelde blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen injectieflacon (type I), afgesloten met een chloorbutylrubberen stop, waarin 250 I.E., 500 I.E. of 1 000 I.E. poeder zitten.

Glazen injectieflacon (type I), afgesloten met een chloorbutyl- of broombutylrubberen stop, waarin 2 ml water voor injecties zit.

Het geneesmiddel wordt geleverd in een van de volgende verpakkingsgrootten:

- ADYNOVI met BAXJECT II Hi-Flow: elke verpakking bevat een injectieflacon met poeder, een injectieflacon met oplosmiddel en een hulpmiddel voor reconstitutie (BAXJECT II Hi-Flow).
- ADYNOVI in BAXJECT III: elke verpakking bevat een gebruiksklare BAXJECT III in een verzegelde blisterverpakking, waarin de injectieflacon met het poeder en de injectieflacon met het oplosmiddel al zijn gemonteerd voor reconstitutie.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

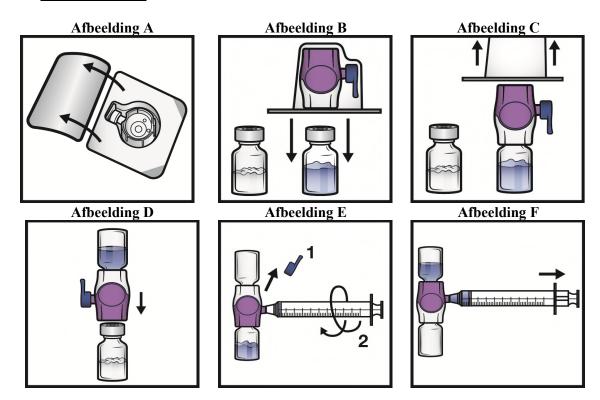
Het gereconstitueerde geneesmiddel moet vóór toediening visueel geïnspecteerd worden op deeltjes en verkleuring. De oplossing moet helder of licht opaalachtig zijn. Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of neerslag bevatten.

Na reconstitutie heeft de oplossing een pH-waarde van 6,7 tot 7,3. De osmolaliteit is $\geq 380 \text{ mosmol/kg}$.

Voorbereiding en reconstitutie met behulp van het BAXJECT II Hi-Flow:

Gebruik voor de reconstitutie alleen de injectieflacon met het oplosmiddel en het hulpmiddel voor reconstitutie die in de verpakking worden meegeleverd.

- 1. Pas een antiseptische techniek toe (schone omstandigheden met weinig bacteriën) en gebruik tijdens de reconstitutie een vlak werkvlak.
- 2. Laat de injectieflacons met het poeder en oplosmiddel vóór gebruik op kamertemperatuur komen (tussen15 °C en 25 °C).
- 3. Verwijder de plastic dop van de injectieflacons met het poeder en oplosmiddel.
- 4. Reinig de rubber stoppen met een alcoholdoekje en laat voor gebruik drogen.
- 5. Open de verpakking van het BAXJECT II Hi-Flow door de beschermfolie open te trekken zonder de binnenzijde aan te raken (Afbeelding A). Neem het hulpmiddel niet uit de verpakking.
- 6. Draai de verpakking om. Recht omlaag duwen om de doorzichtige plastic prikker volledig door de stop van de injectieflacon met het oplosmiddel te drukken (Afbeelding B).
- 7. Houd de rand van de verpakking van de BAXJECT II Hi-Flow vast en verwijder de verpakking van het hulpmiddel (Afbeelding C). Laat de blauwe dop op de BAXJECT II Hi-Flow zitten. Raak de onbeschermde paarse plastic spike niet aan.
- 8. Draai het systeem om zodat de injectieflacon met het oplosmiddel zich bovenaan bevindt. Druk de paarse plastic prikker snel volledig in de stop van de injectieflacon met het poeder door deze recht omlaag te duwen (Afbeelding D). Door het vacuüm wordt het oplosmiddel opgezogen in de injectieflacon met het poeder.
- 9. Voorzichtig zwenken tot het poeder volledig opgelost is. <u>Na reconstitutie niet opnieuw in de</u> koelkast bewaren.



Toedienen

- Inspecteer de gereconstitueerde oplossing vóór toediening visueel op deeltjes en verkleuring.
 - O De gereconstitueerde oplossing hoort er helder en kleurloos uit te zien.
 - O Niet gebruiken als de oplossing deeltjes bevat of verkleurd is.
- Zo snel mogelijk, maar niet later dan 3 uur na reconstitutie toedienen.

<u>Toedieningsstappen</u>

- 1. Neem de blauwe dop van het BAXJECT II Hi-Flow (Afbeelding E). **Zuig geen lucht op in de injectiespuit.** Sluit de injectiespuit aan op de BAXJECT II Hi-Flow. Geadviseerd wordt om een luerlock-spuit te gebruiken.
- 2. <u>Draai het systeem ondersteboven</u> (nu bevindt de injectieflacon met het poeder zich bovenaan). Trek de zuiger langzaam uit om de gereconstitueerde oplossing in de spuit op te zuigen (Afbeelding F).
- 3. Koppel de spuit los; bevestig een geschikte naald en dien de intraveneuze injectie toe. Als een patiënt meer dan één injectieflacon ADYNOVI moet krijgen, kan de inhoud van meerdere injectieflacons in één en dezelfde injectiespuit worden opgezogen.

 Er is een afzonderlijk BAXJECT II Hi-Flow nodig om elke injectieflacon ADYNOVI met het oplosmiddel te reconstitueren.
- 4. Toedienen in maximaal 5 minuten (maximale infusiesnelheid 10 ml per minuut).

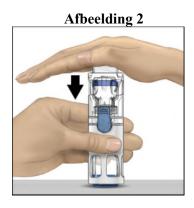
Het wordt ten zeerste aanbevolen om bij iedere toediening van ADYNOVI de naam en het partijnummer van het product te noteren. Verwijderbare etiketten worden meegeleverd op de injectieflacon met het poeder.

Reconstitutie met BAXJECT III

Niet gebruiken als de dop van de blisterverpakking niet volledig verzegeld is

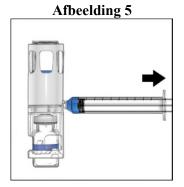
- 1. Als het product nog in de koelkast is opgeslagen, neemt u de verzegelde blisterverpakking (bevat injectieflacons met poeder en oplosmiddel, al gemonteerd in het hulpmiddel voor reconstitutie) uit de koelkast en laat u deze op kamertemperatuur komen (tussen 15 °C en 25 °C).
- 2. Was grondig uw handen met warm water en zeep.
- 3. Open de ADYNOVI-blisterverpakking door de beschermfolie weg te trekken. Neem de BAXJECT III uit de blisterverpakking.
- 4. Leg de injectieflacon met het poeder op een vlak werkvlak met de injectieflacon met het oplosmiddel bovenop (Afbeelding 1). De injectieflacon met het oplosmiddel is voorzien van een blauwe streep. Verwijder de blauwe dop pas wanneer dit in een latere stap wordt gevraagd.
- 5. Houd met uw ene hand de injectieflacon met het poeder in de BAXJECT III en druk met de andere hand stevig op de injectieflacon met het oplosmiddel, totdat het hulpmiddel geheel is ingedrukt en het oplosmiddel in de injectieflacon met het poeder stroomt (Afbeelding 2). Kantel het hulpmiddel niet totdat de injectieflacon leeg is.
- 6. Controleer of alle oplosmiddel is overgebracht. Zwenk de injectieflacon voorzichtig tot alle materiaal is opgelost (Afbeelding 3). Controleer of het poeder volledig opgelost is omdat anders niet alle gereconstitueerde oplossing door het filter van het hulpmiddel zal stromen. Het product lost snel op (meestal in minder dan 1 minuut). Na reconstitutie moet de oplossing helder, kleurloos en vrij van deeltjes zijn.







Afbeelding 4



Toedienen

- Inspecteer het gereconstitueerde oplosmiddel vóór toediening visueel op deeltjes en verkleuring.
 - O De gereconstitueerde oplossing hoort er helder en kleurloos uit te zien.
 - O Niet gebruiken als de oplossing deeltjes bevat of verkleurd is.
- Zo snel mogelijk, maar niet later dan 3 uur na reconstitutie toedienen.

<u>Toedieningsstappen</u>

- 1. Verwijder de blauwe dop van de BAXJECT III (Afbeelding 4). **Zuig geen lucht op in de injectiespuit.** Sluit de injectiespuit aan op de BAXJECT III. Geadviseerd wordt om een luerlock-spuit te gebruiken.
- 2. <u>Draai het systeem ondersteboven</u> (nu bevindt de injectieflacon met het poeder zich bovenaan). Trek de zuiger langzaam uit om de gereconstitueerde oplossing in de spuit op te zuigen (Afbeelding 5).
- 3. Koppel de spuit los; bevestig een geschikte naald en dien de intraveneuze injectie toe. Als een patiënt meer dan één injectieflacon ADYNOVI moet krijgen, kan de inhoud van meerdere injectieflacons in één en dezelfde injectiespuit worden opgezogen.
- 4. Toedienen in maximaal 5 minuten (maximale infusiesnelheid 10 ml per minuut).

Het wordt ten zeerste aanbevolen om bij iedere toediening van ADYNOVI de naam en het partijnummer van het product te noteren. Verwijderbare etiketten worden meegeleverd op de blisterverpakking.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baxalta Innovations GmbH Industriestrasse 67 A-1221 Wenen Oostenrijk medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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 VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 08 januari 2018 Datum van laatste verlenging: 09 november 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu/

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

Baxalta US Inc 1700 Rancho Conejo Boulevard Thousand Oaks California CA-91320 VERENIGDE STATEN

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

• Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Studie naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning	Q3/Q4 2030
(Post-authorisation safety study, PASS): om de mogelijke effecten van de	
opeenhoping van PEG in de plexus choroideus van de hersenen en andere	
weefsels/organen te onderzoeken moet de vergunninghouder na verlening van de	
handelsvergunning een studie naar de veiligheid uitvoeren en de resultaten	
hiervan indienen volgens een overeengekomen protocol.	

BIJLAGE III ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

BUITENVERPAKKING (BAXJECT II HI-FLOW-HULPMIDDEL)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADYNOVI 250 I.E./5 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie rurioctocog alfa pegol (gepegyleerde humane recombinantstollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 250 I.E. rurioctocog alfa pegol, 50 I.E./ml na reconstitutie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, trehalosedihydraat, histidine, glutathion, natriumchloride, calciumchloridedihydraat, tris(hydroxymethyl)aminomethaan, polysorbaat 80

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1 injectieflacon met poeder, 1 injectieflacon met 5 ml oplosmiddel, 1 BAXJECT II Hi-Flow.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik na reconstitutie.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9.	BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
	aren in de koelkast. in de vriezer bewaren.
Eind	e van bewaarperiode van 3 maanden bij kamertemperatuur:
Bew	aren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
10.	BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
11.	NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
A-12	ulta Innovations GmbH 21 Wenen enrijk
12.	NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
EU/1	/17/1247/003
13.	PARTIJNUMMER
Lot 14.	ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING
15.	INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK
16. ADY	NOVI 250
17.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D-MATRIXCODE
2D-r	natrixcode met het unieke identificatiekenmerk.
18.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
PC SN NN	

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET VOOR DE INJECTIEFLACON MET HET POEDER (BAXJECT II HI-FLOW-HULPMIDDEL)
1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)
ADYNOVI 250 I.E./5 ml poeder voor oplossing voor injectie
rurioctocog alfa pegol IV
2. WIJZE VAN TOEDIENING
Lees voor het gebruik de bijsluiter. Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM
EXP
4. PARTIJNUMMER
Lot
5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID
250 I.E.
6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD BUITENVERPAKKING (BAXJECT II HI-FLOW-HULPMIDDEL)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADYNOVI 500 I.E./5 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie rurioctocog alfa pegol (gepegyleerde humane recombinantstollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 500 I.E. rurioctocog alfa pegol, 100 I.E./ml na reconstitutie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, trehalosedihydraat, histidine, glutathion, natriumchloride, calciumchloridedihydraat, tris(hydroxymethyl)aminomethaan, polysorbaat 80

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1 injectieflacon met poeder, 1 injectieflacon met 5 ml oplosmiddel, 1 BAXJECT II Hi-Flow.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik na reconstitutie.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9.	BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
	aren in de koelkast. in de vriezer bewaren.
Eind	e van bewaarperiode van 3 maanden bij kamertemperatuur:
Bew	aren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
10.	BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
11.	NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
A-12	alta Innovations GmbH 221 Wenen enrijk
12.	NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
EU/1	1/17/1247/007
13.	PARTIJNUMMER
Lot	
14.	ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING
15.	INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK
16.	INFORMATIE IN BRAILLE
ADY	YNOVI 500
17.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D-MATRIXCODE
2D-r	natrixcode met het unieke identificatiekenmerk.
18.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
PC SN NN	

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD	
ETIKET VOOR DE INJECTIEFLACON MET HET POEDER (BAXJECT II HI-FLOW-HULPMIDDEL)	
1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)	
ADYNOVI 500 I.E./5 ml poeder voor oplossing voor injectie	
rurioctocog alfa pegol i.v.	
2. WIJZE VAN TOEDIENING	
Lees voor het gebruik de bijsluiter. Uitsluitend voor eenmalig gebruik.	
3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM	
EXP	
4. PARTIJNUMMER	
Lot	
5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID	
500 I.E.	
6. OVERIGE	

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADYNOVI 1 000 I.E./5 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie rurioctocog alfa pegol (gepegyleerde humane recombinantstollingsfactor VIII)

BUITENVERPAKKING (BAXJECT II HI-FLOW-HULPMIDDEL)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 1 000 I.E. rurioctocog alfa pegol, 200 I.E./ml na reconstitutie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, trehalosedihydraat, histidine, glutathion, natriumchloride, calciumchloridedihydraat, tris(hydroxymethyl)aminomethaan, polysorbaat 80

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1 injectieflacon met poeder, 1 injectieflacon met 5 ml oplosmiddel, 1 BAXJECT II Hi-Flow.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik na reconstitutie.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9.	BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
	aren in de koelkast. in de vriezer bewaren.
Eind	e van bewaarperiode van 3 maanden bij kamertemperatuur:
Bewa	aren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
10.	BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
11.	NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
A-12	alta Innovations GmbH 21 Wenen enrijk
12.	NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
EU/1	/17/1247/011
13.	PARTIJNUMMER
Lot	
14.	ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING
15.	INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK
16.	INFORMATIE IN BRAILLE
ADY	NOVI 1000
17.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D-MATRIXCODE
2D-n	natrixcode met het unieke identificatiekenmerk.
18.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
PC SN NN	

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD		
ETIKET VOOR DE INJECTIEFLACON MET HET POEDER (BAXJECT II HI-FLOW-HULPMIDDEL)		
1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)		
ADYNOVI 1 000 I.E./5 ml poeder voor oplossing voor injectie		
rurioctocog alfa pegol i.v.		
2. WIJZE VAN TOEDIENING		
Lees voor het gebruik de bijsluiter. Uitsluitend voor eenmalig gebruik.		
3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM		
EXP		
4. PARTIJNUMMER		
Lot		
5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID		
1 000 I.E.		

6.

OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD BUITENVERPAKKING (BAXJECT II HI-FLOW-HULPMIDDEL)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADYNOVI 2 000 I.E./5 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie rurioctocog alfa pegol (gepegyleerde humane recombinantstollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 2 000 I.E. rurioctocog alfa pegol, 400 I.E./ml na reconstitutie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, trehalosedihydraat, histidine, glutathion, natriumchloride, calciumchloridedihydraat, tris(hydroxymethyl)aminomethaan, polysorbaat 80

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1 injectieflacon met poeder, 1 injectieflacon met 5 ml oplosmiddel, 1 BAXJECT II Hi-Flow.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik na reconstitutie.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
aren in de koelkast. in de vriezer bewaren.
e van bewaarperiode van 3 maanden bij kamertemperatuur:
aren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
alta Innovations GmbH 221 Wenen enrijk
NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
1/17/1247/013
PARTIJNUMMER
ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING
INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK
INFORMATIE IN BRAILLE ZNOVI 2000
UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D-MATRIXCODE
natrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET VOOR DE INJECTIEFLACON MET HET POEDER (BAXJECT II HI-FLOW-HULPMIDDEL)
1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)
ADYNOVI 2 000 I.E./5 ml poeder voor oplossing voor injectie
rurioctocog alfa pegol i.v.
2. WIJZE VAN TOEDIENING
Lees voor het gebruik de bijsluiter. Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM
EXP
4. PARTIJNUMMER
Lot
5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID
2 000 I.E.
6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD BUITENVERPAKKING (BAXJECT II HI-FLOW-HULPMIDDEL)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADYNOVI 3 000 I.E./5 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie rurioctocog alfa pegol (gepegyleerde humane recombinantstollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 3 000 I.E. rurioctocog alfa pegol, 400 I.E./ml na reconstitutie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFN

Hulpstoffen: mannitol, trehalosedihydraat, histidine, glutathion, natriumchloride, calciumchloridedihydraat, tris(hydroxymethyl)aminomethaan, polysorbaat 80

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1 injectieflacon met poeder, 1 injectieflacon met 5 ml oplosmiddel, 1 BAXJECT II Hi-Flow.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik na reconstitutie.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9.	BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
	aren in de koelkast. in de vriezer bewaren.
Eind	e van bewaarperiode van 3 maanden bij kamertemperatuur:
Bewa	aren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
10.	BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
11.	NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
A-12	lta Innovations GmbH 21 Wenen enrijk
12.	NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
EU/1	/17/1247/015
13.	PARTIJNUMMER
Lot	
14.	ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING
15.	INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK
16.	INFORMATIE IN BRAILLE
ADY	NOVI 3000
17.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE
2D n	natrixcode met het unieke identificatiekenmerk.
18.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
PC SN NN	

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD	
ETIKET VOOR DE INJECTIEFLACON MET HET POEDER (BAXJECT II HI-FLOW-HULPMIDDEL)	
1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)	
ADYNOVI 3 000 I.E./5 ml poeder voor oplossing voor injectie	
rurioctocog alfa pegol	
i.v.	
2. WIJZE VAN TOEDIENING	
Lees voor het gebruik de bijsluiter. Uitsluitend voor eenmalig gebruik.	
3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM	
EXP	
4. PARTIJNUMMER	
Lot	
5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID	
3 000 I.E.	
6. OVERIGE	
v. OTEMOE	

	KET VOOR DE INJECTIEFLACON MET HET OPLOSMIDDEL
(BAX	KJECT II HI-FLOW-HULPMIDDEL)
1.	NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)
Oplos	smiddel voor ADYNOVI
	r voor injecties
i.v.	J
2.	WIJZE VAN TOEDIENING
3.	UITERSTE GEBRUIKSDATUM
EXP	
4.	PARTIJNUMMER
Lot	
5.	INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID
5 ml	

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN

WORDEN VERMELD

6.

OVERIGE

BUITENVERPAKKING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADYNOVI 250 I.E./5 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie rurioctocog alfa pegol (gepegyleerde humane recombinantstollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 250 I.E. rurioctocog alfa pegol, 50 I.E./ml na reconstitutie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, trehalosedihydraat, histidine, glutathion, natriumchloride, calciumchloridedihydraat, tris(hydroxymethyl)aminomethaan, polysorbaat 80

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1 injectieflacon met poeder en 1 injectieflacon met 5 ml oplosmiddel, voorgemonteerd in BAXJECT III.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik na reconstitutie.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9.	BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
	aren in de koelkast. in de vriezer bewaren.
Eind	e van bewaarperiode van 3 maanden bij kamertemperatuur:
Bew	aren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
10.	BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
11.	NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
A-12	alta Innovations GmbH 221 Wenen enrijk
12.	NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
EU/1	/17/1247/004
13.	PARTIJNUMMER
Lot	
14.	ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING
15.	INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK
16.	INFORMATIE IN BRAILLE
ADY	NOVI 250
17.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D-MATRIXCODE
2D-r	natrixcode met het unieke identificatiekenmerk.
18.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
PC SN NN	

BLISTERVERPAKKING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADYNOVI 250 I.E./5 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

rurioctocog alfa pegol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baxalta Innovations GmbH

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Intraveneus gebruik na reconstitutie.

Binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.

Niet gebruiken als de verpakking geopend of beschadigd is.

Injectieflacons met poeder en oplosmiddel, voorgemonteerd in BAXJECT III.

MONTAGE-ETIKET (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADYNOVI 250

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baxalta Innovations GmbH

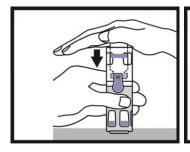
3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

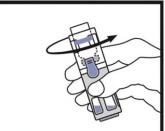
EXP

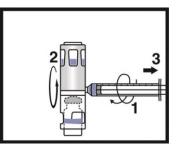
4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE







GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD		
ETIKET VOOR DE INJECTIEFLACON MET HET POEDER (BAXJECT III)		
1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)		
ADYNOVI 250		
2. WIJZE VAN TOEDIENING		
3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM		
EXP		
4. PARTIJNUMMER		
Lot		
5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID		
6. OVERIGE		

BUITENVERPAKKING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADYNOVI 500 I.E./5 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie rurioctocog alfa pegol (gepegyleerde humane recombinantstollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 500 I.E. rurioctocog alfa pegol, 100 I.E./ml na reconstitutie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, trehalosedihydraat, histidine, glutathion, natriumchloride, calciumchloridedihydraat, tris(hydroxymethyl)aminomethaan, polysorbaat 80

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1 injectieflacon met poeder en 1 injectieflacon met 5 ml oplosmiddel, voorgemonteerd in BAXJECT III.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik na reconstitutie.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9.	BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
	aren in de koelkast. in de vriezer bewaren.
Eind	e van bewaarperiode van 3 maanden bij kamertemperatuur:
Bewa	aren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
10.	BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
11.	NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
A-12	lta Innovations GmbH 21 Wenen enrijk
12.	NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
EU/1	/17/1247/008
13.	PARTIJNUMMER
Lot	
14.	ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING
15.	INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK
16.	INFORMATIE IN BRAILLE
ADY	NOVI 500
17.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D-MATRIXCODE
2D-n	natrixcode met het unieke identificatiekenmerk.
18.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
PC SN NN	

BLISTERVERPAKKING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADYNOVI 500 I.E./5 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

rurioctocog alfa pegol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baxalta Innovations GmbH

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Intraveneus gebruik na reconstitutie.

Binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.

Niet gebruiken als de verpakking geopend of beschadigd is.

Injectieflacons met poeder en oplosmiddel, voorgemonteerd in BAXJECT III.

MONTAGE-ETIKET (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADYNOVI 500

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baxalta Innovations GmbH

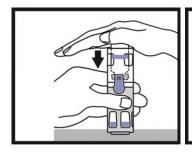
3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

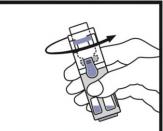
EXP

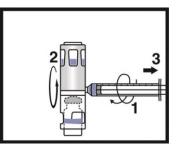
4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE







GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD		
ETIKET VOOR DE INJECTIEFLACON MET HET POEDER (BAXJECT III)		
1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)		
ADYNOVI 500		
2. WIJZE VAN TOEDIENING		
3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM		
EXP		
4. PARTIJNUMMER		
Lot		
5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID		
6. OVERIGE		

BUITENVERPAKKING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADYNOVI 1 000 I.E./5 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie rurioctocog alfa pegol (gepegyleerde humane recombinantstollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 1 000 I.E. rurioctocog alfa pegol, 200 I.E./ml na reconstitutie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, trehalosedihydraat, histidine, glutathion, natriumchloride, calciumchloridedihydraat, tris(hydroxymethyl)aminomethaan, polysorbaat 80

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1 injectieflacon met poeder en 1 injectieflacon met 5 ml oplosmiddel, voorgemonteerd in BAXJECT III.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik na reconstitutie.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9.	BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
	aren in de koelkast. in de vriezer bewaren.
Eind	e van bewaarperiode van 3 maanden bij kamertemperatuur:
Bew	aren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
10.	BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
11.	NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
A-12	alta Innovations GmbH 221 Wenen enrijk
12.	NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
EU/1	1/17/1247/012
13.	PARTIJNUMMER
14.	ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING
15.	INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK
16.	INFORMATIE IN BRAILLE
ADY	YNOVI 1000
17.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D-MATRIXCODE
2D-r	natrixcode met het unieke identificatiekenmerk.
18.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
PC SN NN	

BLISTERVERPAKKING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADYNOVI 1 000 I.E./5 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

rurioctocog alfa pegol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baxalta Innovations GmbH

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Intraveneus gebruik na reconstitutie.

Binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.

Niet gebruiken als de verpakking geopend of beschadigd is.

Injectieflacons met poeder en oplosmiddel, voorgemonteerd in BAXJECT III.

MONTAGE-ETIKET (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADYNOVI 1 000

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baxalta Innovations GmbH

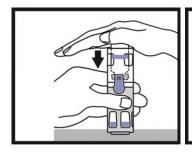
3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

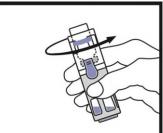
EXP

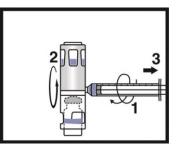
4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE







GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD		
ETIKET VOOR DE INJECTIEFLACON MET HET POEDER (BAXJECT III)		
1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)		
ADYNOVI 1 000		
2. WIJZE VAN TOEDIENING		
3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM		
EXP		
4. PARTIJNUMMER		
Lot		
5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID		
6. OVERIGE		

BUITENVERPAKKING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADYNOVI 2 000 I.E./5 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie rurioctocog alfa pegol (gepegyleerde humane recombinantstollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 2 000 I.E. rurioctocog alfa pegol, 400 I.E./ml na reconstitutie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, trehalosedihydraat, histidine, glutathion, natriumchloride, calciumchloridedihydraat, tris(hydroxymethyl)aminomethaan, polysorbaat 80

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1 injectieflacon met poeder en 1 injectieflacon met 5 ml oplosmiddel, voorgemonteerd in BAXJECT III.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik na reconstitutie.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9.	BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
	aren in de koelkast. in de vriezer bewaren.
Eind	e van bewaarperiode van 3 maanden bij kamertemperatuur:
Bew	aren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
10.	BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
11.	NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
A-12	ulta Innovations GmbH 21 Wenen enrijk
12.	NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
EU/1	/17/1247/014
13.	PARTIJNUMMER
14.	ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING
15.	INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK
16.	INFORMATIE IN BRAILLE
ADY	7NOVI 2000
17.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D-MATRIXCODE
2D-n	natrixcode met het unieke identificatiekenmerk.
18. PC	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
SN NN	

BLISTERVERPAKKING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADYNOVI 2 000 I.E./5 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

rurioctocog alfa pegol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baxalta Innovations GmbH

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Intraveneus gebruik na reconstitutie.

Binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.

Niet gebruiken als de verpakking geopend of beschadigd is.

MONTAGE-ETIKET (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADYNOVI 2 000

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

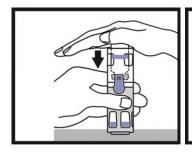
Baxalta Innovations GmbH

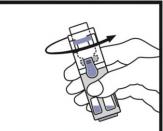
3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

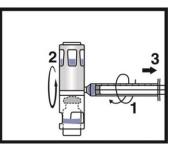
EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot







1	GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD		
ETI	KET VOOR DE INJECTIEFLACON MET HET POEDER (BAXJECT III)		
1.	NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)		
ADY	YNOVI 2 000		
2.	WIJZE VAN TOEDIENING		
3.	UITERSTE GEBRUIKSDATUM		
EXP			
4.	PARTIJNUMMER		
Lot			
5.	INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID		
	•		
6.	OVERIGE		

BUITENVERPAKKING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADYNOVI 3 000 I.E./5 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie rurioctocog alfa pegol (gepegyleerde humane recombinantstollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 3 000 I.E. rurioctocog alfa pegol, 400 I.E./ml na reconstitutie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, trehalosedihydraat, histidine, glutathion, natriumchloride, calciumchloridedihydraat, tris(hydroxymethyl)aminomethaan, polysorbaat 80

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1 injectieflacon met poeder en 1 injectieflacon met 5 ml oplosmiddel, voorgemonteerd in BAXJECT III.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik na reconstitutie.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9.	BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
	aren in de koelkast. in de vriezer bewaren.
Eind	e van bewaarperiode van 3 maanden bij kamertemperatuur:
Bew	aren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
10.	BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
11.	NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
A-12	alta Innovations GmbH 221 Wenen enrijk
12.	NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
EU/1	/17/1247/016
13.	PARTIJNUMMER
14.	ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING
15.	INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK
16.	INFORMATIE IN BRAILLE
ADY	7NOVI 3000
17.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE
2D n	natrixcode met het unieke identificatiekenmerk.
18.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
SN NN	

BLISTERVERPAKKING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADYNOVI 3 000 I.E/5 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

rurioctocog alfa pegol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baxalta Innovations GmbH

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Intraveneus gebruik na reconstitutie.

Binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.

Niet gebruiken als de verpakking geopend of beschadigd is.

MONTAGE-ETIKET (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADYNOVI 3 000

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

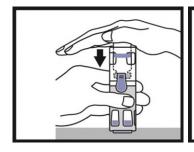
Baxalta Innovations GmbH

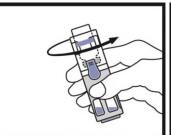
3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

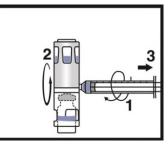
EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot







GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD		
ETIKET VOOR DE INJECTIEFLACON MET HET POEDER (BAXJECT III)		
1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)		
ADYNOVI 3 000		
2. WIJZE VAN TOEDIENING		
3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM		
EXP		
4. PARTIJNUMMER		
Lot		
5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID		
6. OVERIGE		

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD		
ETIKET VOOR DE INJECTIEFLACON MET HET OPLOSMIDDEL (BAXJECT III)		
1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)		
Oplosmiddel voor ADYNOVI Water voor injecties i.v.		
2. WIJZE VAN TOEDIENING		
3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM		
EXP		
4. PARTIJNUMMER		
Lot		
5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID		

6.

OVERIGE

BUITENVERPAKKING (BAXJECT II HI-FLOW-HULPMIDDEL)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADYNOVI 250 I.E./2 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie rurioctocog alfa pegol (gepegyleerde humane recombinantstollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 250 I.E. rurioctocog alfa pegol, 125 I.E./ml na reconstitutie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, trehalosedihydraat, histidine, glutathion, natriumchloride, calciumchloridedihydraat, tris(hydroxymethyl)aminomethaan, polysorbaat 80

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1 injectieflacon met poeder, 1 injectieflacon met 2 ml oplosmiddel, 1 BAXJECT II Hi-Flow.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik na reconstitutie.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9.	BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
	aren in de koelkast. in de vriezer bewaren.
Eind	e van bewaarperiode van 3 maanden bij kamertemperatuur:
Bew	aren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
10.	BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
11.	NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
A-12	alta Innovations GmbH 221 Wenen genrijk
12.	NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
EU/	1/17/1247/001
13.	PARTIJNUMMER
Lot	
14.	ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING
15.	INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK
16.	INFORMATIE IN BRAILLE
ADY	YNOVI 250
17.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D-MATRIXCODE
2D-1	matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.
18.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
PC SN	
NN NN	

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD		
ETIKET VOOR DE INJECTIEFLACON MET HET POEDER (BAXJECT II HI-FLOW-HULPMIDDEL)		
1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)		
ADYNOVI 250 I.E./2 ml poeder voor oplossing voor injectie		
rurioctocog alfa pegol i.v.		
2. WIJZE VAN TOEDIENING		
Lees voor het gebruik de bijsluiter. Uitsluitend voor eenmalig gebruik.		
3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM		
EXP		
4. PARTIJNUMMER		
Lot		
5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID		
250 I.E.		
6. OVERIGE		

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD BUITENVERPAKKING (BAXJECT II HI-FLOW-HULPMIDDEL)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADYNOVI 500 I.E./2 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie rurioctocog alfa pegol (gepegyleerde humane recombinantstollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 500 I.E. rurioctocog alfa pegol, 250 I.E./ml na reconstitutie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, trehalosedihydraat, histidine, glutathion, natriumchloride, calciumchloridedihydraat, tris(hydroxymethyl)aminomethaan, polysorbaat 80

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1 injectieflacon met poeder, 1 injectieflacon met 2 ml oplosmiddel, 1 BAXJECT II Hi-Flow.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik na reconstitutie.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9.	BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
	aren in de koelkast. in de vriezer bewaren.
Eind	e van bewaarperiode van 3 maanden bij kamertemperatuur:
Bewa	aren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
10.	BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
11.	NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
A-12	lta Innovations GmbH 21 Wenen enrijk
12.	NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
EU/1	/17/1247/005
13.	PARTIJNUMMER
Lot	
14.	ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING
15.	INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK
16.	INFORMATIE IN BRAILLE
ADY	NOVI 500
17.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D-MATRIXCODE
2D-n	natrixcode met het unieke identificatiekenmerk.
18.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
PC	
SN NN	

WORDEN VERMELD		
ETIKET VOOR DE INJECTIEFLACON MET HET POEDER (BAXJECT II HI-FLOW-HULPMIDDEL)		
1.	NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)	
ADY	NOVI 500 I.E./2 ml poeder voor oplossing voor injectie	
rurioc i.v.	tocog alfa pegol	
2.	WIJZE VAN TOEDIENING	
	voor het gebruik de bijsluiter. itend voor eenmalig gebruik.	
3.	UITERSTE GEBRUIKSDATUM	
EXP		
4.	PARTIJNUMMER	
Lot		
5.	INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID	
500 I.I	Е.	
6.	OVERIGE	

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD BUITENVERPAKKING (BAXJECT II HI-FLOW-HULPMIDDEL)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADYNOVI 1 000 I.E./2 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie rurioctocog alfa pegol (gepegyleerde humane recombinantstollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 1 000 I.E. rurioctocog alfa pegol, 500 I.E./ml na reconstitutie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, trehalosedihydraat, histidine, glutathion, natriumchloride, calciumchloridedihydraat, tris(hydroxymethyl)aminomethaan, polysorbaat 80

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1 injectieflacon met poeder, 1 injectieflacon met 2 ml oplosmiddel, 1 BAXJECT II Hi-Flow.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik na reconstitutie.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9.	BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
	aren in de koelkast. in de vriezer bewaren.
Eind	e van bewaarperiode van 3 maanden bij kamertemperatuur:
Bew	aren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
10.	BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
11.	NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
A-12	alta Innovations GmbH 221 Wenen enrijk
12.	NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
EU/	1/17/1247/009
13.	PARTIJNUMMER
Lot	
14.	ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING
15.	INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK
16.	INFORMATIE IN BRAILLE
ADY	YNOVI 1000
17.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D-MATRIXCODE
2D-1	natrixcode met het unieke identificatiekenmerk.
18.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
PC SN	
NN	

	GEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN RDEN VERMELD
	KET VOOR DE INJECTIEFLACON MET HET POEDER (BAXJECT II HI-FLOW-PMIDDEL)
1.	NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)
ADY	NOVI 1 000 I.E./2 ml poeder voor oplossing voor injectie
rurio i.v.	ctocog alfa pegol
2.	WIJZE VAN TOEDIENING
	voor het gebruik de bijsluiter. uitend voor eenmalig gebruik.
3.	UITERSTE GEBRUIKSDATUM
EXP	
4.	PARTIJNUMMER
Lot	
5.	INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID
1 000) I.E.
6.	OVERIGE

ETIKET VOOR DE INJECTIEFLACON MET HET OPLOSMIDDEL (BAXJECT II HI-FLOW-HULPMIDDEL)		
1.	NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)	
	smiddel voor ADYNOVI r voor injecties	
2.	WIJZE VAN TOEDIENING	
3.	UITERSTE GEBRUIKSDATUM	
EXP		
4.	PARTIJNUMMER	
Lot		
5.	INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID	
2 ml		

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN

WORDEN VERMELD

6.

OVERIGE

BUITENVERPAKKING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADYNOVI 250 I.E./2 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie rurioctocog alfa pegol (gepegyleerde humane recombinantstollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 250 I.E. rurioctocog alfa pegol, 125 I.E./ml na reconstitutie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, trehalosedihydraat, histidine, glutathion, natriumchloride, calciumchloridedihydraat, tris(hydroxymethyl)aminomethaan, polysorbaat 80

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1 injectieflacon met poeder en 1 injectieflacon met 2 ml oplosmiddel, voorgemonteerd in BAXJECT III.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik na reconstitutie.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9.	BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
	aren in de koelkast. in de vriezer bewaren.
Eind	e van bewaarperiode van 3 maanden bij kamertemperatuur:
Bewa	aren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
10.	BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
11.	NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
A-12	lta Innovations GmbH 21 Wenen enrijk
12.	NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
EU/1	/17/1247/002
13.	PARTIJNUMMER
Lot	
14.	ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING
15.	INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK
16.	INFORMATIE IN BRAILLE
ADY	NOVI 250
17.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D-MATRIXCODE
2D-n	natrixcode met het unieke identificatiekenmerk.
18.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
PC SN NN	

BLISTERVERPAKKING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADYNOVI 250 I.E./2 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

rurioctocog alfa pegol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baxalta Innovations GmbH

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Intraveneus gebruik na reconstitutie.

Binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.

Niet gebruiken als de verpakking geopend of beschadigd is.

MONTAGE-ETIKET (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADYNOVI 250

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

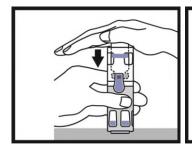
Baxalta Innovations GmbH

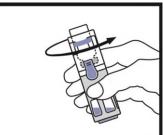
3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

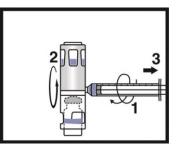
EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot







GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD		
ETIKET VOOR DE INJECTIEFLACON MET HET POEDER (BAXJECT III)		
1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)		
ADYNOVI 250		
2. WIJZE VAN TOEDIENING		
3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM		
EXP		
4. PARTIJNUMMER		
Lot		
5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID		
6. OVERIGE		

BUITENVERPAKKING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADYNOVI 500 I.E./2 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie rurioctocog alfa pegol (gepegyleerde humane recombinantstollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 500 I.E. rurioctocog alfa pegol, 250 I.E./ml na reconstitutie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, trehalosedihydraat, histidine, glutathion, natriumchloride, calciumchloridedihydraat, tris(hydroxymethyl)aminomethaan, polysorbaat 80

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1 injectieflacon met poeder en 1 injectieflacon met 2 ml oplosmiddel, voorgemonteerd in BAXJECT III.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik na reconstitutie.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9.	BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
	aren in de koelkast. in de vriezer bewaren.
Eind	e van bewaarperiode van 3 maanden bij kamertemperatuur:
Bew	aren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
10.	BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
11.	NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
A-12	alta Innovations GmbH 221 Wenen enrijk
12.	NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
EU/1	1/17/1247/006
13.	PARTIJNUMMER
Lot	
14.	ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING
15.	INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK
16.	INFORMATIE IN BRAILLE
ADY	YNOVI 500
17.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D-MATRIXCODE
2D-r	natrixcode met het unieke identificatiekenmerk.
18.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
PC SN NN	

BLISTERVERPAKKING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADYNOVI 500 I.E./2 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

rurioctocog alfa pegol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baxalta Innovations GmbH

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Intraveneus gebruik na reconstitutie.

Binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.

Niet gebruiken als de verpakking geopend of beschadigd is.

MONTAGE-ETIKET (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADYNOVI 500

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

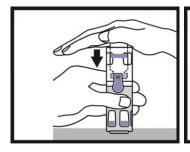
Baxalta Innovations GmbH

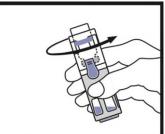
3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

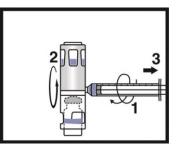
EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot







GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD		
ETIKET VOOR DE INJECTIEFLACON MET HET POEDER (BAXJECT III)		
1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)		
ADYNOVI 500		
2. WIJZE VAN TOEDIENING		
3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM		
EXP		
4. PARTIJNUMMER		
Lot		
5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID		
6. OVERIGE		

BUITENVERPAKKING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADYNOVI 1 000 I.E./2 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie rurioctocog alfa pegol (gepegyleerde humane recombinantstollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 injectieflacon: 1 000 I.E. rurioctocog alfa pegol, 500 I.E./ml na reconstitutie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, trehalosedihydraat, histidine, glutathion, natriumchloride, calciumchloridedihydraat, tris(hydroxymethyl)aminomethaan, polysorbaat 80

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

1 injectieflacon met poeder en 1 injectieflacon met 2 ml oplosmiddel, voorgemonteerd in BAXJECT III.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik na reconstitutie.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9.	BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
	aren in de koelkast. in de vriezer bewaren.
Eind	e van bewaarperiode van 3 maanden bij kamertemperatuur:
Bew	aren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
10.	BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
11.	NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
A-12	alta Innovations GmbH 221 Wenen enrijk
12.	NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
EU/1	1/17/1247/010
13.	PARTIJNUMMER
Lot	
14.	ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING
15.	INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK
16.	INFORMATIE IN BRAILLE
ADY	7NOVI 1000
17.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D-MATRIXCODE
2D-r	natrixcode met het unieke identificatiekenmerk.
18.	UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
PC SN NN	

BLISTERVERPAKKING (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADYNOVI 1 000 I.E./2 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

rurioctocog alfa pegol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baxalta Innovations GmbH

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Intraveneus gebruik na reconstitutie.

Binnen 3 uur na reconstitutie gebruiken.

Niet gebruiken als de verpakking geopend of beschadigd is.

MONTAGE-ETIKET (BAXJECT III)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADYNOVI 1 000

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

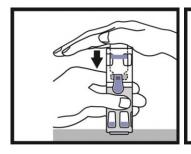
Baxalta Innovations GmbH

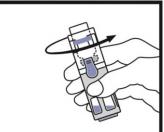
3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

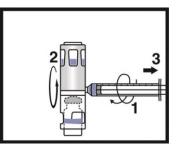
EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot







GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD		
ETIKET VOOR DE INJECTIEFLACON MET HET POEDER (BAXJECT III)		
1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)		
ADYNOVI 1 000		
2. WIJZE VAN TOEDIENING		
3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM		
EXP		
4. PARTIJNUMMER		
Lot		
5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID		
6. OVERIGE		

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD ETIKET VOOR DE INJECTIEFLACON MET HET OPLOSMIDDEL (BAXJECT III) NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN) 1. Oplosmiddel voor ADYNOVI Water voor injecties i.v. 2. WIJZE VAN TOEDIENING 3. **UITERSTE GEBRUIKSDATUM EXP** 4. **PARTIJNUMMER** Lot **5.** INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6.

OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

ADYNOVI 250 I.E./5 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie ADYNOVI 500 I.E./5 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie ADYNOVI 1 000 I.E./5 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie ADYNOVI 2 000 I.E./5 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie ADYNOVI 3 000 I.E./5 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

rurioctocog alfa pegol (gepegyleerde humane recombinantstollingsfactor VIII)

Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

- 1. Wat is ADYNOVI en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
- 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
- 3. Hoe gebruikt u dit middel?
- 4. Mogelijke bijwerkingen
- 5. Hoe bewaart u dit middel?
- 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is ADYNOVI en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

ADYNOVI bevat de werkzame stof rurioctocog alfa pegol, gepegyleerde humane stollingsfactor VIII. Humane stollingsfactor VIII heeft aanpassingen ondergaan om de werkingsduur te verlengen. Factor VIII is nodig voor de vorming van stolsels in het bloed en het stoppen van bloedingen. Bij patiënten met hemofilie A (aangeboren tekort aan factor VIII), ontbreekt factor VIII of werkt deze niet goed.

ADYNOVI wordt gebruikt voor het behandelen en voorkomen van bloedingen bij patiënten van 12 jaar en ouder met hemofilie A (een aangeboren bloedingsstoornis veroorzaakt door een tekort aan factor VIII).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor muizen- of hamstereiwitten.

Neem bij twijfel hierover contact op met uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Het is belangrijk om het batchnummer van uw ADYNOVI op te schrijven. Dus iedere keer als u een nieuwe verpakking ADYNOVI krijgt noteert u de datum en het batchnummer (die is te vinden op de verpakking na 'Lot') en bewaart u deze informatie op een veilige plek.

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Er bestaat een zeldzame kans dat zich bij u een anafylactische reactie (een ernstige, plotselinge allergische reactie) op ADYNOVI voordoet. U moet bedacht zijn op de vroege tekenen van allergische reacties, waaronder huiduitslag (rash), galbulten, kwaddels (lichte verhevenheden van de huid), gegeneraliseerde jeuk, zwelling van lippen en tong, moeilijk ademen, piepen, beklemd gevoel in de borst, algemeen gevoel van onwelbevinden en duizeligheid. Dit kunnen vroege tekenen van een anafylactische shock zijn, die zich verder kan uiten in symptomen als extreme duizeligheid, bewustzijnsverlies en extreem moeilijk kunnen ademen.

Wanneer u een van deze symptomen opmerkt, moet u meteen stoppen met de injectie en contact opnemen met uw arts. Bij ernstige symptomen, waaronder moeite met ademen en (bijna) flauwvallen, is spoedbehandeling nodig.

Informeer uw arts ook als u lijdt aan een hartaandoening, omdat hierdoor een verhoogd risico bestaat op complicaties bij de bloedstolling (coagulatiecomplicaties).

Patiënten die factor VIII-remmers ontwikkelen

De vorming van remmers (antistoffen) is een bekende complicatie die kan optreden bij behandeling met alle geneesmiddelen met factor VIII. Deze remmers verhinderen – vooral in grote aantallen – dat de behandeling goed werkt. U of uw kind zal dan ook zorgvuldig worden gecontroleerd op de vorming van deze remmers. Als uw bloeding of de bloeding van uw kind niet onder controle gehouden wordt met ADYNOVI, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Katheter-verwante complicaties

Indien u een instrument voor centraal-veneuze toegang nodig heeft, dient het risico op daarmee verbonden complicaties te worden overwogen, waaronder lokale infecties, de aanwezigheid van bacteriën in het bloed en trombose op katheterplaats.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

ADYNOVI mag alleen worden gebruikt bij jongeren (12 tot 18 jaar) en volwassenen. De vermelde waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik zijn ook van toepassing op jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast ADYNOVI nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of u geeft borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Hemofilie A komt echter zelden voor bij vrouwen. Daarom is er geen ervaring met het gebruik van ADYNOVI tijdens zwangerschap en borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

ADYNOVI heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

ADYNOVI bevat natrium

ADYNOVI bevat tot 12,42 mg natrium (het belangrijkste bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon. Dit komt overeen met 0,62% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene. Afhankelijk van uw lichaamsgewicht en de dosis van ADYNOVI, ontvangt u mogelijk meer dan één flacon. Hier moet rekening mee worden gehouden als u een zoutarm dieet volgt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

De behandeling met ADYNOVI wordt ingesteld en staat onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de zorg voor patiënten met hemofilie A.

Uw arts berekent uw dosis ADYNOVI aan de hand van uw medische toestand en lichaamsgewicht. Verder is de dosis afhankelijk van hoe het middel wordt gebruikt: ter voorkoming of ter behandeling van bloedingen. Hoe vaak ADYNOVI moet worden toegediend (de toedieningsfrequentie), is afhankelijk van hoe goed het middel bij u werkt. Gewoonlijk moet de vervangingstherapie met ADYNOVI levenslang worden gevolgd.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Neem bij twijfel contact op met uw arts.

Voorkoming van bloedingen

De gebruikelijke dosis ADYNOVI is 40 tot 50 I.E. per kg lichaamsgewicht, 2 maal per week toe te dienen.

Behandeling van bloedingen

De dosis ADYNOVI wordt berekend aan de hand van uw lichaamsgewicht en de te bereiken factor VIII-niveaus. Welk niveau van factor VIII moet worden bereikt, is afhankelijk van de ernst en plaats van de bloedingen.

Denkt u dat ADYNOVI onvoldoende effect heeft? Neem dan contact op met uw arts. Uw arts zal passende laboratoriumtests uitvoeren om te controleren of uw factor VIII-niveaus voldoende zijn. Dit is met name van belang als u een grote chirurgische ingreep moet ondergaan.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

ADYNOVI mag alleen worden gebruikt bij jongeren (12 tot 18 jaar) en volwassenen. De dosis bij jongeren tot 18 jaar wordt ook berekend aan de hand van het lichaamsgewicht en is dezelfde dosis als voor volwassenen.

Hoe wordt dit middel toegediend?

ADYNOVI wordt gewoonlijk in een ader gespoten (intraveneuze toediening) door de arts of verpleegkundige. ADYNOVI kan ook als injectie worden toegediend door uzelf of door iemand anders, maar alleen na voldoende training. Aan het einde van deze bijsluiter vindt u gedetailleerde instructies voor zelftoediening.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Gebruik ADYNOVI altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. U moet uw arts raadplegen als u ergens niet zeker van bent. Als u meer ADYNOVI heeft geïnjecteerd dan aangeraden, moet u zo snel mogelijk contact opnemen met uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Injecteer geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Dien een volgende injectie toe volgens schema en handel verder zoals uw arts u dat heeft verteld.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop het gebruik van ADYNOVI niet zonder dat u dit met uw arts besproken heeft.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als zich bij u plotseling ernstige allergische reacties (anafylactische reacties) voordoen, moet de injectie onmiddellijk worden gestopt. Wanneer u een van de volgende vroege symptomen of allergische reacties opmerkt, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts:

- huiduitslag, galbulten, kwaddels, gegeneraliseerde jeuk,
- zwelling van lippen en tong,
- moeilijk ademen, piepen, beklemd gevoel in de borst,
- algemeen gevoel van onwelbevinden,
- duizeligheid, bewustzijnsverlies.

Bij ernstige symptomen, waaronder moeite met ademen en (bijna) flauwvallen, is spoedbehandeling nodig.

Bij patiënten die eerder zijn behandeld met factor VIII (meer dan 150 behandelingsdagen), kunnen zich soms remmende antistoffen (zie rubriek 2) vormen (komt voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers). Indien dit gebeurt, is het mogelijk dat het geneesmiddel niet meer goed werkt en de bloedingen die u heeft niet stoppen. Als dit het geval is, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Bijwerkingen die zeer vaak voorkomen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers) Hoofdpijn

Bijwerkingen die vaak voorkomen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

Misselijkheid

Diarree

Huiduitslag

Duizeligheid

Uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos of galbulten)

Bijwerkingen die soms voorkomen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

Overmatig blozen, allergische reactie (overgevoeligheid)

Factor VIII-remmers (voor patiënten die eerder zijn behandeld met factor VIII: meer dan 150 behandelingsdagen)

Een toename van bepaalde soorten witte bloedcellen

Infuusreactie

Roodheid van het oog

Ongewenste geneesmiddelreactie van de huid

Bijwerkingen met onbekende frequentie (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Mogelijk levensbedreigende reacties (anafylaxie)

Extra bijwerkingen die bij kinderen kunnen voorkomen

De frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen zijn naar verwachting gelijk aan die bij volwassenen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in <u>aanhangsel V</u>. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Zolang het geneesmiddel houdbaar is, kan de injectieflacon met het poeder gedurende één aaneengesloten periode van maximaal 3 maanden bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C) worden bewaard. In dat geval is het geneesmiddel houdbaar tot het einde van de periode van 3 maanden of tot de houdbaarheidsdatum die op de injectieflacon staat vermeld, afhankelijk van welke van de twee eerder is. Noteer de einddatum van de bewaarperiode van 3 maanden bij kamertemperatuur op de buitenverpakking. Na de bewaarperiode bij kamertemperatuur mag het product niet meer in de koelkast worden bewaard. De oplossing na voorbereiding niet in de koelkast bewaren.

Zodra het poeder volledig opgelost is, moet u het product binnen 3 uur gebruiken.

Het product is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Vernietig niet-gebruikte oplossing op gepaste wijze.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is rurioctocog alfa pegol (gepegyleerde humane stollingsfactor VIII, gemaakt met recombinant-DNA-techniek). Elke injectieflacon met poeder bevat nominaal 250, 500, 1 000, 2 000 of 3 000 I.E. rurioctocog alfa pegol.
- De injectieflacon met het oplosmiddel bevat 5 ml water voor injecties.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, trehalosedihydraat, histidine, glutathion, natriumchloride, calciumchloridedihydraat, tris(hydroxymethyl)aminomethaan en polysorbaat 80. Zie rubriek 2 'ADYNOVI bevat natrium'.

Hoe ziet ADYNOVI eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

ADYNOVI wordt geleverd als poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie (poeder voor oplossing voor injectie). Het poeder is een wit tot gebroken wit, brokkelig poeder. Het oplosmiddel is een heldere, kleurloze oplossing. Na reconstitutie is de oplossing helder, kleurloos en vrij van vreemde deeltjes.

Elke verpakking bevat één injectieflacon met poeder, één injectieflacon met oplosmiddel en een hulpmiddel voor reconstitutie (BAXJECT II Hi-Flow).

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Baxalta Innovations GmbH Industriestrasse 67 A-1221 Wenen

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV Tél/Tel: +32 2 464 06 11 medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД Тел.: +359 2 958 27 36 medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o. Tel: +420 234 722 722 medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S Tlf: +45 46 77 10 10 medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH Tel: +49 (0)800 825 3325 medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS Tel: +372 6177 669 medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB Tel: +370 521 09 070 medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV Tél/Tel: +32 2 464 06 11 medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft. Tel.: +36 1 270 7030 medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Takeda HELLAS S.A. Tel: +30 210 6387800 medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V. Tel: +31 20 203 5492 medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS Tlf: +47 800 800 30 medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ A.E. Tηλ: $+30\ 210\ 6387800$ medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A. Tel: +34 917 90 42 22 medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS Tél: + 33 1 40 67 33 00 medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o. Tel: +385 1 377 88 96 medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd Tel: 1800 937 970 medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf. Sími: +354 535 7000 medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A. Tel: +39 06 502601 medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd Tηλ: +357 22866000 admin@protoncy.com

Latviia

Takeda Latvia SIA Tel: +371 67840082 medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H. Tel: +43 (0) 800-20 80 50 medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o. Tel.: +48223062447 medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda. Tel: +351 21 120 1457 medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL Tel: +40 21 335 03 91 medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o. Tel: + 386 (0) 59 082 480 medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Tel: +421 (2) 20 602 600 medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy Puh/Tel: 0800 774 051 medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB Tel: 020 795 079 medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd Tel: +44 (0) 2830 640 902 medinfoEMEA@takeda.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: http://www.ema.europa.eu/

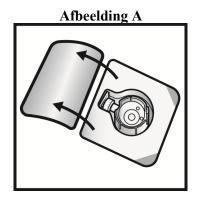
Instructies voor de voorbereiding en toediening

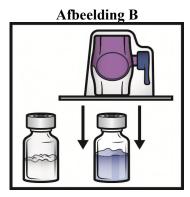
Gebruik voor de voorbereiding van de oplossing alleen het oplosmiddel en het reconstitutiehulpmiddel die in elke verpakking ADYNOVI worden meegeleverd. Het poeder mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen of oplosmiddelen, of worden gebruikt met andere reconstitutiehulpmiddelen.

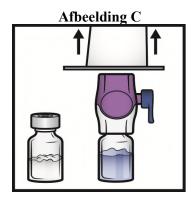
Het wordt ten zeerste aanbevolen om bij iedere toediening van ADYNOVI de naam en het partijnummer van het product te noteren. Verwijderbare etiketten worden meegeleverd op de injectieflacon met het poeder.

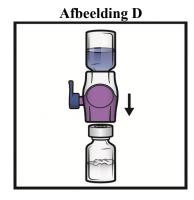
Instructies voor de reconstitutie

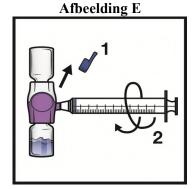
- Gebruik ADYNOVI niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum die staat vermeld op de etiketten en de doos.
- Niet gebruiken als het BAXJECT II HI-Flow, de steriele barrière of de verpakking beschadigd is of tekenen van beschadiging vertoont.
- 1. Pas een antiseptische techniek toe (schone omstandigheden met weinig bacteriën) en gebruik tijdens de reconstitutie een vlak werkvlak.
- 2. Laat de injectieflacons met het poeder en oplosmiddel vóór gebruik op kamertemperatuur komen (tussen 15 °C en 25 °C).
- 3. Verwijder de plastic dop van de injectieflacons met het poeder en oplosmiddel.
- 4. Reinig de rubber stoppen met een alcoholdoekje en laat voor gebruik drogen.
- 5. Open de verpakking van het BAXJECT II Hi-Flow door de beschermfolie open te trekken zonder de binnenzijde aan te raken (Afbeelding A). Neem het hulpmiddel niet uit de verpakking.
- 6. Draai de verpakking om. Recht omlaag duwen om de doorzichtige plastic prikker volledig door de stop van de injectieflacon met het oplosmiddel te drukken (Afbeelding B).
- 7. Houd de rand van de verpakking van de BAXJECT II Hi-Flow vast en verwijder de verpakking van het hulpmiddel (Afbeelding C). Laat de blauwe dop op de BAXJECT II Hi-Flow zitten. Raak de onbeschermde paarse plastic prikker niet aan.
- 8. Draai het systeem om zodat de injectieflacon met het oplosmiddel zich bovenaan bevindt. Druk de paarse plastic prikker snel volledig in de stop van de injectieflacon met het poeder door deze recht omlaag te duwen (Afbeelding D). Door het vacuüm wordt het oplosmiddel opgezogen in de injectieflacon met het poeder.
- 9. Voorzichtig zwenken tot het poeder volledig opgelost is. <u>Na reconstitutie niet opnieuw in de koelkast bewaren.</u>

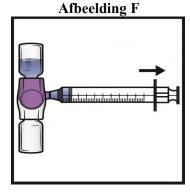












Instructies voor de injectie

Belangrijke opmerking:

- Inspecteer de voorbereide oplossing vóór toediening op deeltjes en verkleuring (de oplossing moet helder, kleurloos en vrij van deeltjes zijn).
 Gebruik ADYNOVI niet als de oplossing niet helemaal helder of niet volledig opgelost is.
- 1. Neem de blauwe dop van het BAXJECT II Hi-Flow (Afbeelding E). **Zuig geen lucht op in de injectiespuit.** Sluit de injectiespuit aan op de BAXJECT II Hi-Flow. Geadviseerd wordt om een luerlock-spuit te gebruiken.
- 2. <u>Draai het systeem ondersteboven</u> (nu bevindt de injectieflacon met het poeder zich bovenaan). Trek de zuiger langzaam uit om de gereconstitueerde oplossing in de spuit op te zuigen (Afbeelding F).
- Koppel de spuit los; bevestig een geschikte naald en dien de intraveneuze injectie toe. Als een
 patiënt meer dan één injectieflacon ADYNOVI moet krijgen, kan de inhoud van meerdere
 injectieflacons in één en dezelfde injectiespuit worden opgezogen.

 <u>Er is een afzonderlijk BAXJECT II Hi-Flow nodig om elke injectieflacon ADYNOVI met het
 oplosmiddel te reconstitueren.</u>
- 4. Toedienen in maximaal 5 minuten (maximale infusiesnelheid 10 ml per minuut).
- 5. Vernietig niet-gebruikte oplossing op gepaste wijze.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

'On demand'-behandeling

In geval van de volgende bloedingen mag de factor VIII-activiteit niet dalen tot onder het gegeven niveau van plasma-activiteit (uitgedrukt in % ten opzichte van de normale waarde of in I.E./dl) in de overeenkomstige periode. De onderstaande tabel kan dienen als leidraad voor de dosering bij bloedingen en tijdens een chirurgische ingreep.

Tabel 1: Leidraad voor de dosering bij bloedingen en tijdens een chirurgische ingreep

Ernst van de hemorragie/aard van de	Vereiste factor VIII- activiteit (% of I.E./dl)	Frequentie van toediening (uren)/therapieduur (dagen)
chirurgische ingreep		
Hemorragie Beginnende hemartrose, bloeding van spier of bloeding in de mondholte.	20 – 40	Herhaal de injecties om de 12 tot 24 uur. Ten minste 1 dag, tot de bloeding stopt (de pijn weg is) of tot genezing van de wond is bereikt.
Meer uitgebreide hemartrose, bloeding van spier of hematoom.	30 – 60	Herhaal de injecties om de 12 tot 24 uur gedurende 3 – 4 dagen of langer tot de pijn en de acute invaliditeit verdwenen zijn.
Levensbedreigende hemorragieën.	60 – 100	Herhaal de injecties om de 8 tot 24 uur tot het levensgevaar geweken is.
Chirurgische ingreep		
Klein Waaronder tandextracties.	30 – 60	Om de 24 uur ten minste 1 dag, tot genezing van de wond bereikt is.
Groot	80 – 100	Herhaal de injecties om de 8 tot 24 uur tot adequate genezing
	(pre- en postoperatief)	van de wond. Vervolgens behandeling voortzetten gedurende ten minste 7 dagen om de factor VIII-activiteit tussen 30% en 60% (I.E./dl) te houden.

Profylaxe

Voor langetermijnprofylaxe is de aanbevolen dosering tweemaal per week 40 tot 50 I.E. ADYNOVI per kg lichaamsgewicht, bij intervallen van 3 tot 4 dagen. Aanpassing van doses en toedieningsintervallen kunnen worden overwogen op basis van bereikte factor VIII-niveaus en individuele bloedingsneiging.

Pediatrische patiënten

De dosering bij pediatrische patiënten (12 tot 18 jaar) is bij 'on demand'-behandeling gelijk aan die bij volwassen patiënten. De profylactische behandeling voor patiënten van 12 tot 18 jaar is gelijk aan die voor volwassen patiënten. De veiligheid van ADYNOVI op lange termijn bij kinderen jonger dan 12 jaar is nog niet vastgesteld. Aanpassing van doses en toedieningsintervallen kunnen worden overwogen op basis van bereikte factor VIII-niveaus en individuele bloedingsneiging.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

ADYNOVI 250 I.E./5 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie ADYNOVI 500 I.E./5 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie ADYNOVI 1 000 I.E./5 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie ADYNOVI 2 000 I.E./5 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie ADYNOVI 3 000 I.E./5 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

rurioctocog alfa pegol (gepegyleerde humane recombinantstollingsfactor VIII)

Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

- 1. Wat is ADYNOVI en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
- 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
- 3. Hoe gebruikt u dit middel?
- 4. Mogelijke bijwerkingen
- 5. Hoe bewaart u dit middel?
- 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is ADYNOVI en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

ADYNOVI bevat de werkzame stof rurioctocog alfa pegol, gepegyleerde humane stollingsfactor VIII. Humane stollingsfactor VIII heeft aanpassingen ondergaan om de werkingsduur te verlengen. Factor VIII is nodig voor de vorming van stolsels in het bloed en het stoppen van bloedingen. Bij patiënten met hemofilie A (aangeboren tekort aan factor VIII), ontbreekt factor VIII of werkt deze niet goed.

ADYNOVI wordt gebruikt voor het behandelen en voorkomen van bloedingen bij patiënten van 12 jaar en ouder met hemofilie A (een aangeboren bloedingsstoornis veroorzaakt door een tekort aan factor VIII).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6
- U bent allergisch voor muizen- of hamstereiwitten.

Neem bij twijfel hierover contact op met uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Het is belangrijk om het batchnummer van uw ADYNOVI op te schrijven. Dus iedere keer als u een nieuwe verpakking ADYNOVI krijgt noteert u de datum en het batchnummer (die is te vinden op de verpakking na 'Lot') en bewaart u deze informatie op een veilige plek.

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Er bestaat een zeldzame kans dat zich bij u een anafylactische reactie (een ernstige, plotselinge allergische reactie) op ADYNOVI voordoet. U moet bedacht zijn op de vroege tekenen van allergische reacties, waaronder huiduitslag (rash), galbulten, kwaddels (lichte verhevenheden van de huid), gegeneraliseerde jeuk, zwelling van lippen en tong, moeilijk ademen, piepen, beklemd gevoel in de borst, algemeen gevoel van onwelbevinden en duizeligheid. Dit kunnen vroege tekenen van een anafylactische shock zijn, die zich verder kan uiten in symptomen als extreme duizeligheid, bewustzijnsverlies en extreem moeilijk kunnen ademen.

Wanneer u een van deze symptomen opmerkt, moet u meteen stoppen met de injectie en contact opnemen met uw arts. Bij ernstige symptomen, waaronder moeite met ademen en (bijna) flauwvallen, is spoedbehandeling nodig.

Informeer uw arts ook als u lijdt aan een hartaandoening, omdat hierdoor een verhoogd risico bestaat op complicaties bij de bloedstolling (coagulatiecomplicaties).

Patiënten die factor VIII-remmers ontwikkelen

De vorming van remmers (antistoffen) is een bekende complicatie die kan optreden bij behandeling met alle geneesmiddelen met factor VIII. Deze remmers verhinderen – vooral in grote aantallen – dat de behandeling goed werkt. U of uw kind zal dan ook zorgvuldig worden gecontroleerd op de vorming van deze remmers. Als uw bloeding of de bloeding van uw kind niet onder controle gehouden wordt met ADYNOVI, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Katheter-verwante complicaties

Indien u een instrument voor centraal-veneuze toegang nodig heeft, dient het risico op daarmee verbonden complicaties te worden overwogen, waaronder lokale infecties, de aanwezigheid van bacteriën in het bloed en trombose op katheterplaats.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

ADYNOVI mag alleen worden gebruikt bij jongeren (12 tot 18 jaar) en volwassenen. De vermelde waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik zijn ook van toepassing op jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast ADYNOVI nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of u geeft borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Hemofilie A komt echter zelden voor bij vrouwen. Daarom is er geen ervaring met het gebruik van ADYNOVI tijdens zwangerschap en borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

ADYNOVI heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

ADYNOVI bevat natrium

ADYNOVI bevat tot 12,42 mg natrium (het belangrijkste bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon. Dit komt overeen met 0,62% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene. Afhankelijk van uw lichaamsgewicht en de dosis van ADYNOVI, ontvangt u mogelijk meer dan één flacon. Hier moet rekening mee worden gehouden als u een zoutarm dieet volgt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

De behandeling met ADYNOVI wordt ingesteld en staat onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de zorg voor patiënten met hemofilie A.

Uw arts berekent uw dosis ADYNOVI aan de hand van uw medische toestand en lichaamsgewicht. Verder is de dosis afhankelijk van hoe het middel wordt gebruikt: ter voorkoming of ter behandeling van bloedingen. Hoe vaak ADYNOVI moet worden toegediend (de toedieningsfrequentie), is afhankelijk van hoe goed het middel bij u werkt. Gewoonlijk moet de vervangingstherapie met ADYNOVI levenslang worden gevolgd.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Neem bij twijfel contact op met uw arts.

Voorkoming van bloedingen

De gebruikelijke dosis ADYNOVI is 40 tot 50 I.E. per kg lichaamsgewicht, 2 maal per week toe te dienen.

Behandeling van bloedingen

De dosis ADYNOVI wordt berekend aan de hand van uw lichaamsgewicht en de te bereiken factor VIII-niveaus. Welk niveau van factor VIII moet worden bereikt, is afhankelijk van de ernst en plaats van de bloedingen.

Denkt u dat ADYNOVI onvoldoende effect heeft? Neem dan contact op met uw arts. Uw arts zal passende laboratoriumtests uitvoeren om te controleren of uw factor VIII-niveaus voldoende zijn. Dit is met name van belang als u een grote chirurgische ingreep moet ondergaan.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

ADYNOVI mag alleen worden gebruikt bij jongeren (12 tot 18 jaar) en volwassenen. De dosis bij jongeren tot 18 jaar wordt ook berekend aan de hand van het lichaamsgewicht en is dezelfde dosis als voor volwassenen.

Hoe wordt dit middel toegediend?

ADYNOVI wordt gewoonlijk in een ader gespoten (intraveneuze toediening) door de arts of verpleegkundige. ADYNOVI kan ook als injectie worden toegediend door uzelf of door iemand anders, maar alleen na voldoende training. Aan het einde van deze bijsluiter vindt u gedetailleerde instructies voor zelftoediening.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Gebruik ADYNOVI altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. U moet uw arts raadplegen als u ergens niet zeker van bent. Als u meer ADYNOVI heeft geïnjecteerd dan aangeraden, moet u zo snel mogelijk contact opnemen met uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Injecteer geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Dien een volgende injectie toe volgens schema en handel verder zoals uw arts u dat heeft verteld.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop het gebruik van ADYNOVI niet zonder dat u dit met uw arts besproken heeft.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als zich bij u plotseling ernstige allergische reacties (anafylactische reacties) voordoen, moet de injectie onmiddellijk worden gestopt. Wanneer u een van de volgende vroege symptomen of allergische reacties opmerkt, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts:

- huiduitslag, galbulten, kwaddels, gegeneraliseerde jeuk,
- zwelling van lippen en tong,
- moeilijk ademen, piepen, beklemd gevoel in de borst,
- algemeen gevoel van onwelbevinden,
- duizeligheid, bewustzijnsverlies.

Bij ernstige symptomen, waaronder moeite met ademen en (bijna) flauwvallen, is spoedbehandeling nodig.

Bij patiënten die eerder zijn behandeld met factor VIII (meer dan 150 behandelingsdagen), kunnen zich soms remmende antistoffen (zie rubriek 2) vormen (komt voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers). Indien dit gebeurt, is het mogelijk dat het geneesmiddel niet meer goed werkt en de bloedingen die u heeft niet stoppen. Als dit het geval is, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Bijwerkingen die zeer vaak voorkomen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers) Hoofdpijn

Bijwerkingen die vaak voorkomen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

Misselijkheid

Diarree

Huiduitslag

Duizeligheid

Uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos of galbulten)

Bijwerkingen die soms voorkomen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

Overmatig blozen, allergische reactie (overgevoeligheid)

Factor VIII-remmers (voor patiënten die eerder zijn behandeld met factor VIII; meer dan 150 behandelingsdagen)

Een toename van bepaalde soorten witte bloedcellen

Infuusreactie Roodheid van het oog Ongewenste geneesmiddelreactie van de huid

Bijwerkingen met onbekende frequentie (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Mogelijk levensbedreigende reacties (anafylaxie)

Extra bijwerkingen die bij kinderen kunnen voorkomen

De frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen zijn naar verwachting gelijk aan die bij volwassenen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in <u>aanhangsel V</u>. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Zolang het geneesmiddel houdbaar is, kan de injectieflacon met het poeder gedurende één aaneengesloten periode van maximaal 3 maanden bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C) worden bewaard. In dat geval is het geneesmiddel houdbaar tot het einde van de periode van 3 maanden of tot de houdbaarheidsdatum die op de injectieflacon staat vermeld, afhankelijk van welke van de twee eerder is. Noteer de einddatum van de bewaarperiode van 3 maanden bij kamertemperatuur op de buitenverpakking. Na de bewaarperiode bij kamertemperatuur mag het product niet meer in de koelkast worden bewaard. De oplossing na voorbereiding niet in de koelkast bewaren.

Zodra het poeder volledig opgelost is, moet u het product binnen 3 uur gebruiken.

Het product is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Vernietig niet-gebruikte oplossing op gepaste wijze.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is rurioctocog alfa pegol (gepegyleerde humane stollingsfactor VIII, gemaakt met recombinant-DNA-techniek). Elke injectieflacon met poeder bevat nominaal 250, 500, 1 000, 2 000 of 3 000 I.E. rurioctocog alfa pegol.

- De injectieflacon met het oplosmiddel bevat 5 ml water voor injecties.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, trehalosedihydraat, histidine, glutathion, natriumchloride, calciumchloridedihydraat, tris(hydroxymethyl)aminomethaan en polysorbaat 80. Zie rubriek 2 'ADYNOVI bevat natrium'.

Hoe ziet ADYNOVI eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

ADYNOVI wordt geleverd als poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie (poeder voor oplossing voor injectie). Het poeder is een wit tot gebroken wit, brokkelig poeder. Het oplosmiddel is een heldere, kleurloze oplossing. Na reconstitutie is de oplossing helder, kleurloos en vrij van vreemde deeltjes.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Baxalta Innovations GmbH Industriestrasse 67 A-1221 Wenen

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV Tél/Tel: +32 2 464 06 11 medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД Тел.: +359 2 958 27 36 medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o. Tel: +420 234 722 722 medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S Tlf: +45 46 77 10 10 medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH Tel: +49 (0)800 825 3325 medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS Tel: +372 6177 669 medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB Tel: +370 521 09 070 medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV Tél/Tel: +32 2 464 06 11 medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft. Tel.: +36 1 270 7030 medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Takeda HELLAS S.A. Tel: +30 210 6387800 medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V. Tel: +31 20 203 5492 medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS Tlf: +47 800 800 30 medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda $E\Lambda\Lambda A\Sigma$ A.E. T $\eta\lambda$: +30 210 6387800 medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A. Tel: +34 917 90 42 22 medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS Tél: + 33 1 40 67 33 00 medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o. Tel: +385 1 377 88 96 medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd Tel: 1800 937 970 medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf. Sími: +354 535 7000 medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A. Tel: +39 06 502601 medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd Tηλ: +357 22866000 admin@protoncy.com

Latvija

Takeda Latvia SIA Tel: +371 67840082 medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H. Tel: +43 (0) 800-20 80 50 medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o. Tel.: +48223062447 medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda. Tel: +351 21 120 1457 medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL Tel: +40 21 335 03 91 medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o. Tel: +386 (0) 59 082 480 medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Tel: +421 (2) 20 602 600 medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy Puh/Tel: 0800 774 051 medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB Tel: 020 795 079 medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd Tel: +44 (0) 2830 640 902 medinfoEMEA@takeda.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: http://www.ema.europa.eu/

Instructies voor de voorbereiding en toediening

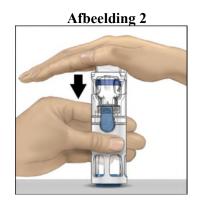
ADYNOVI mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen of oplosmiddelen.

Het wordt ten zeerste aanbevolen om bij iedere toediening van ADYNOVI de naam en het partijnummer van het product te noteren. Verwijderbare etiketten worden meegeleverd op de blisterverpakking.

Instructies voor de reconstitutie

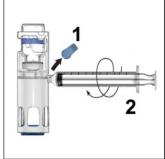
- Gebruik ADYNOVI niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum die staat vermeld op de etiketten en de doos.
- Niet gebruiken als de dop van de blisterverpakking niet volledig verzegeld is.
- De oplossing na voorbereiding niet in de koelkast bewaren.
- 1. Als het product nog in de koelkast is opgeslagen, neemt u de verzegelde blisterverpakking (bevat injectieflacons met poeder en oplosmiddel, bevestigd op het hulpmiddel voor reconstitutie) uit de koelkast en laat u deze op kamertemperatuur komen (tussen 15 °C en 25 °C).
- 2. Was grondig uw handen met warm water en zeep.
- 3. Open de ADYNOVI-blisterverpakking door de beschermfolie weg te trekken. Neem de BAXJECT III uit de blisterverpakking.
- 4. Plaats de injectieflacon met het poeder op een vlak werkvlak met de injectieflacon met het oplosmiddel bovenop (Afbeelding 1). De injectieflacon met het oplosmiddel is voorzien van een blauwe streep. Verwijder de blauwe dop pas wanneer dit in een latere stap wordt gevraagd.
- 5. Houd met uw ene hand de injectieflacon met het poeder in de BAXJECT III en druk met de andere hand stevig op de injectieflacon met het oplosmiddel, totdat het hulpmiddel geheel is ingedrukt en het oplosmiddel in de injectieflacon met het poeder stroomt (Afbeelding 2). Kantel het hulpmiddel niet totdat de injectieflacon leeg is.
- 6. Controleer of alle oplosmiddel is overgebracht. Zwenk de injectieflacon voorzichtig tot alle materiaal is opgelost (Afbeelding 3). Controleer of het poeder volledig opgelost is omdat anders niet alle gereconstitueerde oplossing door het filter van het hulpmiddel zal stromen. Het product lost snel op (meestal in minder dan 1 minuut). Na reconstitutie moet de oplossing helder, kleurloos en vrij van vreemde deeltjes zijn.



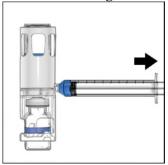




Afbeelding 4



Afbeelding 5



Instructies voor de injectie

Tijdens de toediening moet een antiseptische techniek worden toegepast (schone omstandigheden met weinig bacteriën).

Belangrijke opmerking:

- Inspecteer de voorbereide oplossing vóór toediening op deeltjes en verkleuring (de oplossing moet helder, kleurloos en vrij van deeltjes zijn).
 Niet gebruiken als de oplossing niet helemaal helder of niet volledig opgelost is.
- 1. Verwijder de blauwe dop van de BAXJECT III (Afbeelding 4). **Zuig geen lucht op in de injectiespuit**. Sluit de injectiespuit aan op de BAXJECT III. Geadviseerd wordt om een luerlock-spuit te gebruiken.
- 2. <u>Draai het systeem ondersteboven</u> (nu bevindt de injectieflacon met het poeder zich bovenaan). Trek de zuiger langzaam uit om de gereconstitueerde oplossing in de spuit op te zuigen (Afbeelding 5).
- 3. Koppel de spuit los, bevestig een vleugelnaald op de spuit en injecteer de gereconstitueerde oplossing in een ader. De oplossing moet langzaam worden toegediend met een snelheid die de patiënt als aangenaam ervaart en die maximaal 10 ml per minuut mag bedragen. (Zie rubriek 4 "Mogelijke bijwerkingen".)
- 4. Vernietig niet-gebruikte oplossing op gepaste wijze.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

'On demand'-behandeling

In geval van de volgende bloedingen mag de factor VIII-activiteit niet dalen tot onder het gegeven niveau van plasma-activiteit (uitgedrukt in % ten opzichte van de normale waarde of in I.E./dl) in de overeenkomstige periode. De onderstaande tabel kan dienen als leidraad voor de dosering bij bloedingen en tijdens een chirurgische ingreep.

Tabel 1: Leidraad voor de dosering bij bloedingen en tijdens een chirurgische ingreep

Ernst van de hemorragie/aard van de chirurgische ingreep	Vereiste factor VIII- activiteit (% of I.E./dl)	Frequentie van toediening (uren)/therapieduur (dagen)
Hemorragie Beginnende hemartrose, bloeding van spier of bloeding in de mondholte.	20 – 40	Herhaal de injecties om de 12 tot 24 uur. Ten minste 1 dag, tot de bloeding stopt (de pijn weg is) of tot genezing van de wond is bereikt.
Meer uitgebreide hemartrose, bloeding van spier of hematoom.	30 – 60	Herhaal de injecties om de 12 tot 24 uur gedurende 3 – 4 dagen of langer tot de pijn en de acute invaliditeit verdwenen zijn.
Levensbedreigende hemorragieën.	60 – 100	Herhaal de injecties om de 8 tot 24 uur tot het levensgevaar geweken is.
Chirurgische ingreep Klein Waaronder tandextracties.	30 – 60	Om de 24 uur ten minste 1 dag, tot genezing van de wond bereikt is.
Groot	80 – 100 (pre- en postoperatief)	Herhaal de injecties om de 8 tot 24 uur tot adequate genezing van de wond. Vervolgens behandeling voortzetten gedurende ten minste 7 dagen om de factor VIII-activiteit tussen 30% en 60% (I.E./dl) te houden.

Profylaxe

Voor langetermijnprofylaxe is de aanbevolen dosering tweemaal per week 40 tot 50 I.E. ADYNOVI per kg lichaamsgewicht, bij intervallen van 3 tot 4 dagen. Aanpassing van doses en toedieningsintervallen kunnen worden overwogen op basis van bereikte factor VIII-niveaus en individuele bloedingsneiging (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De dosering bij pediatrische patiënten (12 tot 18 jaar) is bij 'on demand'-behandeling gelijk aan die bij volwassen patiënten. De profylactische behandeling voor patiënten van 12 tot 18 jaar is gelijk aan die voor volwassen patiënten. De veiligheid van ADYNOVI op lange termijn bij kinderen jonger dan 12 jaar is nog niet vastgesteld. Aanpassing van doses en toedieningsintervallen kunnen worden overwogen op basis van bereikte factor VIII-niveaus en individuele bloedingsneiging (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

ADYNOVI 250 I.E./2 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie ADYNOVI 500 I.E./2 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie ADYNOVI 1 000 I.E./2 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

rurioctocog alfa pegol (gepegyleerde humane recombinantstollingsfactor VIII)

V Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

- 1. Wat is ADYNOVI en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
- 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
- 3. Hoe gebruikt u dit middel?
- 4. Mogelijke bijwerkingen
- 5. Hoe bewaart u dit middel?
- 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is ADYNOVI en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

ADYNOVI bevat de werkzame stof rurioctocog alfa pegol, gepegyleerde humane stollingsfactor VIII. Humane stollingsfactor VIII heeft aanpassingen ondergaan om de werkingsduur te verlengen. Factor VIII is nodig voor de vorming van stolsels in het bloed en het stoppen van bloedingen. Bij patiënten met hemofilie A (aangeboren tekort aan factor VIII), ontbreekt factor VIII of werkt deze niet goed.

ADYNOVI wordt gebruikt voor het behandelen en voorkomen van bloedingen bij patiënten van 12 jaar en ouder met hemofilie A (een aangeboren bloedingsstoornis veroorzaakt door een tekort aan factor VIII).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor muizen- of hamstereiwitten.

Neem bij twijfel hierover contact op met uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Het is belangrijk om het batchnummer van uw ADYNOVI op te schrijven. Dus iedere keer als u een nieuwe verpakking ADYNOVI krijgt noteert u de datum en het batchnummer (die is te vinden op de verpakking na 'Lot') en bewaart u deze informatie op een veilige plek.

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Er bestaat een zeldzame kans dat zich bij u een anafylactische reactie (een ernstige, plotselinge allergische reactie) op ADYNOVI voordoet. U moet bedacht zijn op de vroege tekenen van allergische reacties, waaronder huiduitslag (rash), galbulten, kwaddels (lichte verhevenheden van de huid), gegeneraliseerde jeuk, zwelling van lippen en tong, moeilijk ademen, piepen, beklemd gevoel in de borst, algemeen gevoel van onwelbevinden en duizeligheid. Dit kunnen vroege tekenen van een anafylactische shock zijn, die zich verder kan uiten in symptomen als extreme duizeligheid, bewustzijnsverlies en extreem moeilijk kunnen ademen.

Wanneer u een van deze symptomen opmerkt, moet u meteen stoppen met de injectie en contact opnemen met uw arts. Bij ernstige symptomen, waaronder moeite met ademen en (bijna) flauwvallen, is spoedbehandeling nodig.

Informeer uw arts ook als u lijdt aan een hartaandoening, omdat hierdoor een verhoogd risico bestaat op complicaties bij de bloedstolling (coagulatiecomplicaties).

Patiënten die factor VIII-remmers ontwikkelen

De vorming van remmers (antistoffen) is een bekende complicatie die kan optreden bij behandeling met alle geneesmiddelen met factor VIII. Deze remmers verhinderen – vooral in grote aantallen – dat de behandeling goed werkt. U of uw kind zal dan ook zorgvuldig worden gecontroleerd op de vorming van deze remmers. Als uw bloeding of de bloeding van uw kind niet onder controle gehouden wordt met ADYNOVI, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Katheter-verwante complicaties

Indien u een instrument voor centraal-veneuze toegang nodig heeft, dient het risico op daarmee verbonden complicaties te worden overwogen, waaronder lokale infecties, de aanwezigheid van bacteriën in het bloed en trombose op katheterplaats.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

ADYNOVI mag alleen worden gebruikt bij jongeren (12 tot 18 jaar) en volwassenen. De vermelde waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik zijn ook van toepassing op jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast ADYNOVI nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of u geeft borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Hemofilie A komt echter zelden voor bij vrouwen. Daarom is er geen ervaring met het gebruik van ADYNOVI tijdens zwangerschap en borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

ADYNOVI heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

ADYNOVI bevat natrium

ADYNOVI bevat tot 12,42 mg natrium (het belangrijkste bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon. Dit komt overeen met 0,62% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene. Afhankelijk van uw lichaamsgewicht en de dosis van ADYNOVI, ontvangt u mogelijk meer dan één flacon. Hier moet rekening mee worden gehouden als u een zoutarm dieet volgt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

De behandeling met ADYNOVI wordt ingesteld en staat onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de zorg voor patiënten met hemofilie A.

Uw arts berekent uw dosis ADYNOVI aan de hand van uw medische toestand en lichaamsgewicht. Verder is de dosis afhankelijk van hoe het middel wordt gebruikt: ter voorkoming of ter behandeling van bloedingen. Hoe vaak ADYNOVI moet worden toegediend (de toedieningsfrequentie), is afhankelijk van hoe goed het middel bij u werkt. Gewoonlijk moet de vervangingstherapie met ADYNOVI levenslang worden gevolgd.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Neem bij twijfel contact op met uw arts.

Voorkoming van bloedingen

De gebruikelijke dosis ADYNOVI is 40 tot 50 I.E. per kg lichaamsgewicht, 2 maal per week toe te dienen.

Behandeling van bloedingen

De dosis ADYNOVI wordt berekend aan de hand van uw lichaamsgewicht en de te bereiken factor VIII-niveaus. Welk niveau van factor VIII moet worden bereikt, is afhankelijk van de ernst en plaats van de bloedingen.

Denkt u dat ADYNOVI onvoldoende effect heeft? Neem dan contact op met uw arts. Uw arts zal passende laboratoriumtests uitvoeren om te controleren of uw factor VIII-niveaus voldoende zijn. Dit is met name van belang als u een grote chirurgische ingreep moet ondergaan.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

ADYNOVI mag alleen worden gebruikt bij jongeren (12 tot 18 jaar) en volwassenen. De dosis bij jongeren tot 18 jaar wordt ook berekend aan de hand van het lichaamsgewicht en is dezelfde dosis als voor volwassenen.

Hoe wordt dit middel toegediend?

ADYNOVI wordt gewoonlijk in een ader gespoten (intraveneuze toediening) door de arts of verpleegkundige. ADYNOVI kan ook als injectie worden toegediend door uzelf of door iemand anders, maar alleen na voldoende training. Aan het einde van deze bijsluiter vindt u gedetailleerde instructies voor zelftoediening.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Gebruik ADYNOVI altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. U moet uw arts raadplegen als u ergens niet zeker van bent. Als u meer ADYNOVI heeft geïnjecteerd dan aangeraden, moet u zo snel mogelijk contact opnemen met uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Injecteer geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Dien een volgende injectie toe volgens schema en handel verder zoals uw arts u dat heeft verteld.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop het gebruik van ADYNOVI niet zonder dat u dit met uw arts besproken heeft.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als zich bij u plotseling ernstige allergische reacties (anafylactische reacties) voordoen, moet de injectie onmiddellijk worden gestopt. Wanneer u een van de volgende vroege symptomen of allergische reacties opmerkt, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts:

- huiduitslag, galbulten, kwaddels, gegeneraliseerde jeuk,
- zwelling van lippen en tong,
- moeilijk ademen, piepen, beklemd gevoel in de borst,
- algemeen gevoel van onwelbevinden,
- duizeligheid, bewustzijnsverlies.

Bij ernstige symptomen, waaronder moeite met ademen en (bijna) flauwvallen, is spoedbehandeling nodig.

Bij patiënten die eerder zijn behandeld met factor VIII (meer dan 150 behandelingsdagen), kunnen zich soms remmende antistoffen (zie rubriek 2) vormen (komt voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers). Indien dit gebeurt, is het mogelijk dat het geneesmiddel niet meer goed werkt en de bloedingen die u heeft niet stoppen. Als dit het geval is, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Bijwerkingen die zeer vaak voorkomen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers) Hoofdpijn

Bijwerkingen die vaak voorkomen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

Misselijkheid

Diarree

Huiduitslag

Duizeligheid

Uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos of galbulten)

Bijwerkingen die soms voorkomen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

Overmatig blozen, allergische reactie (overgevoeligheid)

Factor VIII-remmers (voor patiënten die eerder zijn behandeld met factor VIII (meer dan 150 behandelingsdagen))

Een toename van bepaalde soorten witte bloedcellen

Infuusreactie

Roodheid van het oog

Ongewenste geneesmiddelreactie van de huid

Bijwerkingen met onbekende frequentie (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Mogelijk levensbedreigende reacties (anafylaxie)

Extra bijwerkingen die bij kinderen kunnen voorkomen

De frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen zijn naar verwachting gelijk aan die bij volwassenen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in <u>aanhangsel V</u>. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Zolang het geneesmiddel houdbaar is, kan de injectieflacon met het poeder gedurende één aaneengesloten periode van maximaal 3 maanden bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C) worden bewaard. In dat geval is het geneesmiddel houdbaar tot het einde van de periode van 3 maanden of tot de houdbaarheidsdatum die op de injectieflacon staat vermeld, afhankelijk van welke van de twee eerder is. Noteer de einddatum van de bewaarperiode van 3 maanden bij kamertemperatuur op de buitenverpakking. Na de bewaarperiode bij kamertemperatuur mag het product niet meer in de koelkast worden bewaard. De oplossing na voorbereiding niet in de koelkast bewaren.

Zodra het poeder volledig opgelost is, moet u het product binnen 3 uur gebruiken.

Het product is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Vernietig niet-gebruikte oplossing op gepaste wijze.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is rurioctocog alfa pegol (gepegyleerde humane stollingsfactor VIII, gemaakt met recombinant-DNA-techniek). Elke injectieflacon met poeder bevat nominaal 250, 500 of 1 000 I.E. rurioctocog alfa pegol.
- De injectieflacon met het oplosmiddel bevat 2 ml water voor injecties.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, trehalosedihydraat, histidine, glutathion, natriumchloride, calciumchloridedihydraat, tris(hydroxymethyl)aminomethaan en polysorbaat 80. Zie rubriek 2 'ADYNOVI bevat natrium'.

Hoe ziet ADYNOVI eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

ADYNOVI wordt geleverd als poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie (poeder voor oplossing voor injectie). Het poeder is een wit tot gebroken wit, brokkelig poeder. Het oplosmiddel is een heldere, kleurloze oplossing. Na reconstitutie is de oplossing helder, kleurloos en vrij van vreemde deeltjes.

Elke verpakking bevat één injectieflacon met poeder, één injectieflacon met oplosmiddel en een hulpmiddel voor reconstitutie (BAXJECT II Hi-Flow).

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Baxalta Innovations GmbH Industriestrasse 67 A-1221 Wenen

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV Tél/Tel: +32 2 464 06 11 medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД Тел.: +359 2 958 27 36 medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o. Tel: +420 234 722 722 medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S Tlf: +45 46 77 10 10 medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH Tel: +49 (0)800 825 3325 medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS Tel: +372 6177 669 medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV Tél/Tel: +32 2 464 06 11 medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft. Tel.: +36 1 270 7030 medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Takeda HELLAS S.A. Tel: +30 210 6387800 medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V. Tel: +31 20 203 5492 medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS Tlf: +47 800 800 30 medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ A.E. Τηλ: +30 210 6387800 medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A. Tel: +34 917 90 42 22 medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS Tél: + 33 1 40 67 33 00 medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o. Tel: +385 1 377 88 96 medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd Tel: 1800 937 970 medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf. Sími: +354 535 7000 medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A. Tel: +39 06 502601 medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd Tηλ: +357 22866000 admin@protoney.com

Latviia

Takeda Latvia SIA Tel: +371 67840082 medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H. Tel: +43 (0) 800-20 80 50 medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o. Tel.: +48223062447 medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda. Tel: +351 21 120 1457 medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL Tel: +40 21 335 03 91 medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o. Tel: + 386 (0) 59 082 480 medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Tel: +421 (2) 20 602 600 medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy Puh/Tel: 0800 774 051 medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB Tel: 020 795 079 medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd Tel: +44 (0) 2830 640 902 medinfoEMEA@takeda.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: http://www.ema.europa.eu/

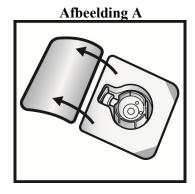
Instructies voor de voorbereiding en toediening

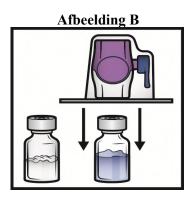
Gebruik voor de voorbereiding van de oplossing alleen het gesteriliseerde water voor injecties en het reconstitutiehulpmiddel die in elke verpakking ADYNOVI worden meegeleverd. ADYNOVI mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen of oplosmiddelen, of worden gebruikt met andere reconstitutiehulpmiddelen.

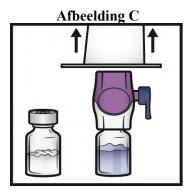
Het wordt ten zeerste aanbevolen om bij iedere toediening van ADYNOVI de naam en het partijnummer van het product te noteren. Verwijderbare etiketten worden meegeleverd op de injectieflacon met het poeder.

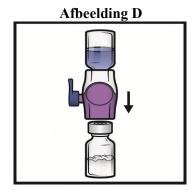
Instructies voor de reconstitutie

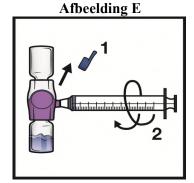
- Gebruik ADYNOVI niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum die die staat vermeld op de etiketten en de doos.
- Niet gebruiken als het BAXJECT II HI-Flow, de steriele barrière of de verpakking beschadigd is of tekenen van beschadiging vertoont.
- 1. Pas een antiseptische techniek toe (schone omstandigheden met weinig bacteriën) en gebruik tijdens de reconstitutie een vlak werkvlak.
- 2. Laat de injectieflacons met het poeder en oplosmiddel vóór gebruik op kamertemperatuur komen.
- 3. Verwijder de plastic dop van de injectieflacons met het poeder en oplosmiddel.
- 4. Reinig de rubber stoppen met een alcoholdoekje en laat voor gebruik drogen.
- 5. Open de verpakking van het BAXJECT II Hi-Flow door de beschermfolie open te trekken zonder de binnenzijde aan te raken (Afbeelding A). Neem het hulpmiddel niet uit de verpakking.
- 6. Draai de verpakking om. Recht omlaag duwen om de doorzichtige plastic prikker volledig door de stop van de injectieflacon met het oplosmiddel te drukken (Afbeelding B).
- 7. Houd de rand van de verpakking van de BAXJECT II Hi-Flow vast en verwijder de verpakking van het hulpmiddel (Afbeelding C). Laat de blauwe dop op de BAXJECT II Hi-Flow zitten. Raak de onbeschermde paarse plastic prikker niet aan.
- 8. Draai het systeem om zodat de injectieflacon met het oplosmiddel zich bovenaan bevindt. Druk de paarse plastic prikker snel volledig in de stop van de injectieflacon met het poeder door deze recht omlaag te duwen (Afbeelding D). Door het vacuüm wordt het oplosmiddel opgezogen in de injectieflacon met het poeder.
- 9. Voorzichtig zwenken tot het poeder volledig opgelost is. <u>Na reconstitutie niet opnieuw in de</u> koelkast bewaren.

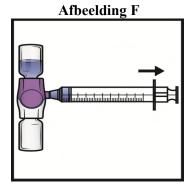












Instructies voor de injectie

Belangrijke opmerking:

- Inspecteer de voorbereide oplossing vóór toediening op deeltjes en verkleuring (de oplossing moet helder, kleurloos en vrij van deeltjes zijn).
 Gebruik ADYNOVI niet als de oplossing niet helemaal helder of niet volledig opgelost is.
- 1. Neem de blauwe dop van het BAXJECT II Hi-Flow (Afbeelding E). **Zuig geen lucht op in de injectiespuit.** Sluit de injectiespuit aan op de BAXJECT II Hi-Flow. Geadviseerd wordt om een luerlock-spuit te gebruiken.
- 2. <u>Draai het systeem ondersteboven</u> (nu bevindt de injectieflacon met het poeder zich bovenaan). Trek de zuiger langzaam uit om de gereconstitueerde oplossing in de spuit op te zuigen (Afbeelding F).
- Koppel de spuit los; bevestig een geschikte naald en dien de intraveneuze injectie toe. Als een patiënt meer dan één injectieflacon ADYNOVI moet krijgen, kan de inhoud van meerdere injectieflacons in één en dezelfde injectiespuit worden opgezogen.
 Er is een afzonderlijk BAXJECT II Hi-Flow nodig om elke injectieflacon ADYNOVI met het oplosmiddel te reconstitueren.
- 4. Toedienen in maximaal 5 minuten (maximale infusiesnelheid 10 ml per minuut).
- 5. Vernietig niet-gebruikte oplossing op gepaste wijze.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

'On demand'-behandeling

In geval van de volgende bloedingen mag de factor VIII-activiteit niet dalen tot onder het gegeven niveau van plasma-activiteit (uitgedrukt in % ten opzichte van de normale waarde of in I.E./dl) in de overeenkomstige periode. De onderstaande tabel kan dienen als leidraad voor de dosering bij bloedingen en tijdens een chirurgische ingreep.

Tabel 1: Leidraad voor de dosering bij bloedingen en tijdens een chirurgische ingreep

Ernst van de	Vereiste factor VIII-	Frequentie van toediening
hemorragie/aard van de	activiteit (% of I.E./dl)	(uren)/therapieduur (dagen)
chirurgische ingreep		
Hemorragie		
Beginnende hemartrose, bloeding van spier of bloeding in de mondholte.	20 – 40	Herhaal de injecties om de 12 tot 24 uur. Ten minste 1 dag, tot de bloeding stopt (de pijn weg is) of tot genezing van de wond is bereikt.
Meer uitgebreide hemartrose, bloeding van spier of hematoom.	30 – 60	Herhaal de injecties om de 12 tot 24 uur gedurende 3 – 4 dagen of langer tot de pijn en de acute invaliditeit verdwenen zijn.
Levensbedreigende hemorragieën.	60 – 100	Herhaal de injecties om de 8 tot 24 uur tot het levensgevaar geweken is.
Chirurgische ingreep		
Klein Waaronder tandextracties.	30 – 60	Om de 24 uur ten minste 1 dag, tot genezing van de wond bereikt is.
Groot	80 – 100	Herhaal de injecties om de 8 tot 24 uur tot adequate genezing
	(pre- en postoperatief)	van de wond. Vervolgens behandeling voortzetten gedurende ten minste 7 dagen om de factor VIII-activiteit tussen 30% en 60% (I.E./dl) te houden.

Profylaxe

Voor langetermijnprofylaxe is de aanbevolen dosering tweemaal per week 40 tot 50 I.E. ADYNOVI per kg lichaamsgewicht, bij intervallen van 3 tot 4 dagen. Aanpassing van doses en toedieningsintervallen kunnen worden overwogen op basis van bereikte factor VIII-niveaus en individuele bloedingsneiging (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De dosering bij pediatrische patiënten (12 tot 18 jaar) is bij 'on demand'-behandeling gelijk aan die bij volwassen patiënten. De profylactische behandeling voor patiënten van 12 tot 18 jaar is gelijk aan die voor volwassen patiënten. De veiligheid van ADYNOVI op lange termijn bij kinderen jonger dan 12 jaar is nog niet vastgesteld. Aanpassing van doses en toedieningsintervallen kunnen worden overwogen op basis van bereikte factor VIII-niveaus en individuele bloedingsneiging (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

ADYNOVI 250 I.E./2 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie ADYNOVI 500 I.E./2 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie ADYNOVI 1 000 I.E./2 ml poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

rurioctocog alfa pegol (gepegyleerde humane recombinantstollingsfactor VIII)

Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

- 1. Wat is ADYNOVI en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
- 2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
- 3. Hoe gebruikt u dit middel?
- 4. Mogelijke bijwerkingen
- 5. Hoe bewaart u dit middel?
- 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is ADYNOVI en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

ADYNOVI bevat de werkzame stof rurioctocog alfa pegol, gepegyleerde humane stollingsfactor VIII. Humane stollingsfactor VIII heeft aanpassingen ondergaan om de werkingsduur te verlengen. Factor VIII is nodig voor de vorming van stolsels in het bloed en het stoppen van bloedingen. Bij patiënten met hemofilie A (aangeboren tekort aan factor VIII), ontbreekt factor VIII of werkt deze niet goed.

ADYNOVI wordt gebruikt voor het behandelen en voorkomen van bloedingen bij patiënten van 12 jaar en ouder met hemofilie A (een aangeboren bloedingsstoornis veroorzaakt door een tekort aan factor VIII).

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor muizen- of hamstereiwitten.

Neem bij twijfel hierover contact op met uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Het is belangrijk om het batchnummer van uw ADYNOVI op te schrijven. Dus iedere keer als u een nieuwe verpakking ADYNOVI krijgt noteert u de datum en het batchnummer (die is te vinden op de verpakking na 'Lot') en bewaart u deze informatie op een veilige plek.

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Er bestaat een zeldzame kans dat zich bij u een anafylactische reactie (een ernstige, plotselinge allergische reactie) op ADYNOVI voordoet. U moet bedacht zijn op de vroege tekenen van allergische reacties, waaronder huiduitslag (rash), galbulten, kwaddels (lichte verhevenheden van de huid), gegeneraliseerde jeuk, zwelling van lippen en tong, moeilijk ademen, piepen, beklemd gevoel in de borst, algemeen gevoel van onwelbevinden en duizeligheid. Dit kunnen vroege tekenen van een anafylactische shock zijn, die zich verder kan uiten in symptomen als extreme duizeligheid, bewustzijnsverlies en extreem moeilijk kunnen ademen.

Wanneer u een van deze symptomen opmerkt, moet u meteen stoppen met de injectie en contact opnemen met uw arts. Bij ernstige symptomen, waaronder moeite met ademen en (bijna) flauwvallen, is spoedbehandeling nodig.

Informeer uw arts ook als u lijdt aan een hartaandoening, omdat hierdoor een verhoogd risico bestaat op complicaties bij de bloedstolling (coagulatiecomplicaties).

Patiënten die factor VIII-remmers ontwikkelen

De vorming van remmers (antistoffen) is een bekende complicatie die kan optreden bij behandeling met alle geneesmiddelen met factor VIII. Deze remmers verhinderen – vooral in grote aantallen – dat de behandeling goed werkt. U of uw kind zal dan ook zorgvuldig worden gecontroleerd op de vorming van deze remmers. Als uw bloeding of de bloeding van uw kind niet onder controle gehouden wordt met ADYNOVI, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Katheter-verwante complicaties

Indien u een instrument voor centraal-veneuze toegang nodig heeft, dient het risico op daarmee verbonden complicaties te worden overwogen, waaronder lokale infecties, de aanwezigheid van bacteriën in het bloed en trombose op katheterplaats.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

ADYNOVI mag alleen worden gebruikt bij jongeren (12 tot 18 jaar) en volwassenen. De vermelde waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik zijn ook van toepassing op jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast ADYNOVI nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of u geeft borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Hemofilie A komt echter zelden voor bij vrouwen. Daarom is er geen ervaring met het gebruik van ADYNOVI tijdens zwangerschap en borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

ADYNOVI heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

ADYNOVI bevat natrium

ADYNOVI bevat tot 12,42 mg natrium (het belangrijkste bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon. Dit komt overeen met 0,62% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene. Afhankelijk van uw lichaamsgewicht en de dosis van ADYNOVI, ontvangt u mogelijk meer dan één flacon. Hier moet rekening mee worden gehouden als u een zoutarm dieet volgt..

3. Hoe gebruikt u dit middel?

De behandeling met ADYNOVI wordt ingesteld en staat onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de zorg voor patiënten met hemofilie A.

Uw arts berekent uw dosis ADYNOVI aan de hand van uw medische toestand en lichaamsgewicht. Verder is de dosis afhankelijk van hoe het middel wordt gebruikt: ter voorkoming of ter behandeling van bloedingen. Hoe vaak ADYNOVI moet worden toegediend (de toedieningsfrequentie), is afhankelijk van hoe goed het middel bij u werkt. Gewoonlijk moet de vervangingstherapie met ADYNOVI levenslang worden gevolgd.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Neem bij twijfel contact op met uw arts.

Voorkoming van bloedingen

De gebruikelijke dosis ADYNOVI is 40 tot 50 I.E. per kg lichaamsgewicht, 2 maal per week toe te dienen.

Behandeling van bloedingen

De dosis ADYNOVI wordt berekend aan de hand van uw lichaamsgewicht en de te bereiken factor VIII-niveaus. Welk niveau van factor VIII moet worden bereikt, is afhankelijk van de ernst en plaats van de bloedingen.

Denkt u dat ADYNOVI onvoldoende effect heeft? Neem dan contact op met uw arts. Uw arts zal passende laboratoriumtests uitvoeren om te controleren of uw factor VIII-niveaus voldoende zijn. Dit is met name van belang als u een grote chirurgische ingreep moet ondergaan.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

ADYNOVI mag alleen worden gebruikt bij jongeren (12 tot 18 jaar) en volwassenen. De dosis bij jongeren tot 18 jaar wordt ook berekend aan de hand van het lichaamsgewicht en is dezelfde dosis als voor volwassenen.

Hoe wordt dit middel toegediend?

ADYNOVI wordt gewoonlijk in een ader gespoten (intraveneuze toediening) door de arts of verpleegkundige. ADYNOVI kan ook als injectie worden toegediend door uzelf of door iemand anders, maar alleen na voldoende training. Aan het einde van deze bijsluiter vindt u gedetailleerde instructies voor zelftoediening.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Gebruik ADYNOVI altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. U moet uw arts raadplegen als u ergens niet zeker van bent. Als u meer ADYNOVI heeft geïnjecteerd dan aangeraden, moet u zo snel mogelijk contact opnemen met uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Injecteer geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Dien een volgende injectie toe volgens schema en handel verder zoals uw arts u dat heeft verteld.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop het gebruik van ADYNOVI niet zonder dat u dit met uw arts besproken heeft.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als zich bij u plotseling ernstige allergische reacties (anafylactische reacties) voordoen, moet de injectie onmiddellijk worden gestopt. Wanneer u een van de volgende vroege symptomen of allergische reacties opmerkt, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts:

- huiduitslag, galbulten, kwaddels, gegeneraliseerde jeuk,
- zwelling van lippen en tong,
- moeilijk ademen, piepen, beklemd gevoel in de borst,
- algemeen gevoel van onwelbevinden,
- duizeligheid, bewustzijnsverlies.

Bij ernstige symptomen, waaronder moeite met ademen en (bijna) flauwvallen, is spoedbehandeling nodig.

Bij patiënten die eerder zijn behandeld met factor VIII (meer dan 150 behandelingsdagen), kunnen zich soms remmende antistoffen (zie rubriek 2) vormen (komt voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers). Indien dit gebeurt, is het mogelijk dat het geneesmiddel niet meer goed werkt en de bloedingen die u heeft niet stoppen. Als dit het geval is, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Bijwerkingen die zeer vaak voorkomen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers) Hoofdpijn

Bijwerkingen die vaak voorkomen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

Misselijkheid

Diarree

Huiduitslag

Duizeligheid

Uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos of galbulten)

Bijwerkingen die soms voorkomen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

Overmatig blozen, allergische reactie (overgevoeligheid)

Factor VIII-remmers (voor patiënten die eerder zijn behandeld met factor VIII (meer dan 150 behandelingsdagen))

Een toename van bepaalde soorten witte bloedcellen

Infuusreactie

Roodheid van het oog

Ongewenste geneesmiddelreactie van de huid

Bijwerkingen met onbekende frequentie (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Mogelijk levensbedreigende reacties (anafylaxie)

Extra bijwerkingen die bij kinderen kunnen voorkomen

De frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen zijn naar verwachting gelijk aan die bij volwassenen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van een van de bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in <u>aanhangsel V</u>. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Zolang het geneesmiddel houdbaar is, kan de injectieflacon met het poeder gedurende één aaneengesloten periode van maximaal 3 maanden bij kamertemperatuur (maximaal 30 °C) worden bewaard. In dat geval is het geneesmiddel houdbaar tot het einde van de periode van 3 maanden of tot de houdbaarheidsdatum die op de injectieflacon staat vermeld, afhankelijk van welke van de twee eerder is. Noteer de einddatum van de bewaarperiode van 3 maanden bij kamertemperatuur op de buitenverpakking. Na de bewaarperiode bij kamertemperatuur mag het product niet meer in de koelkast worden bewaard. De oplossing na voorbereiding niet in de koelkast bewaren.

Zodra het poeder volledig opgelost is, moet u het product binnen 3 uur gebruiken.

Het product is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Vernietig niet-gebruikte oplossing op gepaste wijze.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is rurioctocog alfa pegol (gepegyleerde humane stollingsfactor VIII, gemaakt met recombinant-DNA-techniek). Elke injectieflacon met poeder bevat nominaal 250, 500 of 1 000 I.E. rurioctocog alfa pegol.
- De injectieflacon met het oplosmiddel bevat 2 ml water voor injecties.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, trehalosedihydraat, histidine, glutathion, natriumchloride, calciumchloridedihydraat, tris(hydroxymethyl)aminomethaan en polysorbaat 80. Zie rubriek 2 'ADYNOVI bevat natrium'.

Hoe ziet ADYNOVI eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

ADYNOVI wordt geleverd als poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie (poeder voor oplossing voor injectie). Het poeder is een wit tot gebroken wit, brokkelig poeder. Het oplosmiddel is een heldere, kleurloze oplossing. Na reconstitutie is de oplossing helder, kleurloos en vrij van vreemde deeltjes.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Baxalta Innovations GmbH Industriestrasse 67 A-1221 Wenen

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV Tél/Tel: +32 2 464 06 11 medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД Тел.: +359 2 958 27 36 medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o. Tel: +420 234 722 722 medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S Tlf: +45 46 77 10 10 medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH Tel: +49 (0)800 825 3325 medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS Tel: +372 6177 669 medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB Tel: +370 521 09 070 medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV Tél/Tel: +32 2 464 06 11 medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft. Tel.: +36 1 270 7030 medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Takeda HELLAS S.A. Tel: +30 210 6387800 medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V. Tel: +31 20 203 5492 medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS Tlf: +47 800 800 30 medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ A.E. Τηλ: +30 210 6387800 medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A. Tel: +34 917 90 42 22 medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS Tél: + 33 1 40 67 33 00 medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o. Tel: +385 1 377 88 96 medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd Tel: 1800 937 970 medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf. Sími: +354 535 7000 medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A. Tel: +39 06 502601 medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Proton Medical (Cyprus) Ltd Tηλ: +357 22866000 admin@protoney.com

Latviia

Takeda Latvia SIA Tel: +371 67840082 medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H. Tel: +43 (0) 800-20 80 50 medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o. Tel.: +48223062447 medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda. Tel: +351 21 120 1457 medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL Tel: +40 21 335 03 91 medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o. Tel: + 386 (0) 59 082 480 medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Tel: +421 (2) 20 602 600 medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy Puh/Tel: 0800 774 051 medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB Tel: 020 795 079 medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd Tel: +44 (0) 2830 640 902 medinfoEMEA@takeda.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: http://www.ema.europa.eu/

Instructies voor de voorbereiding en toediening

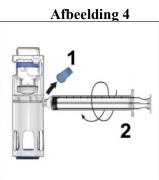
ADYNOVI mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen of oplosmiddelen.

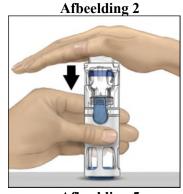
Het wordt ten zeerste aanbevolen om bij iedere toediening van ADYNOVI de naam en het partijnummer van het product te noteren. Verwijderbare etiketten worden meegeleverd op de blisterverpakking.

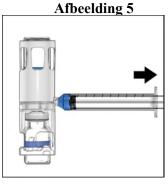
Instructies voor de reconstitutie

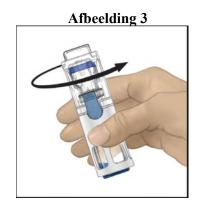
- Gebruik ADYNOVI niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum die staat vermeld op de etiketten en de doos.
- Niet gebruiken als de dop van de blisterverpakking niet volledig verzegeld is.
- De oplossing na voorbereiding niet in de koelkast bewaren.
- 1. Als het product nog in de koelkast is opgeslagen, neemt u de verzegelde blisterverpakking (bevat injectieflacons met poeder en oplosmiddel, bevestigd op het hulpmiddel voor reconstitutie) uit de koelkast en laat u deze op kamertemperatuur komen (tussen 15 °C en 25 °C).
- 2. Was grondig uw handen met warm water en zeep.
- 3. Open de ADYNOVI-blisterverpakking door de beschermfolie weg te trekken. Neem de BAXJECT III uit de blisterverpakking.
- 4. Plaats de injectieflacon met het poeder op een vlak werkvlak met de injectieflacon met het oplosmiddel bovenop (Afbeelding 1). De injectieflacon met het oplosmiddel is voorzien van een blauwe streep. Verwijder de blauwe dop pas wanneer dit in een latere stap wordt gevraagd.
- 5. Houd met uw ene hand de injectieflacon met het poeder in de BAXJECT III en druk met de andere hand stevig op de injectieflacon met het oplosmiddel, totdat het hulpmiddel geheel is ingedrukt en het oplosmiddel in de injectieflacon met het poeder stroomt (Afbeelding 2). Kantel het hulpmiddel niet totdat de injectieflacon leeg is.
- 6. Controleer of alle oplosmiddel is overgebracht. Zwenk de injectieflacon voorzichtig tot alle materiaal is opgelost (Afbeelding 3). Controleer of het poeder volledig opgelost is omdat anders niet alle gereconstitueerde oplossing door het filter van het hulpmiddel zal stromen. Het product lost snel op (meestal in minder dan 1 minuut). Na reconstitutie moet de oplossing helder, kleurloos en vrij van vreemde deeltjes zijn.











Instructies voor de injectie

Tijdens de toediening moet een antiseptische techniek worden toegepast (schone omstandigheden met weinig bacteriën).

Belangrijke opmerking:

- Inspecteer de voorbereide oplossing vóór toediening op deeltjes en verkleuring (de oplossing moet helder, kleurloos en vrij van deeltjes zijn).
 Niet gebruiken als de oplossing niet helemaal helder of niet volledig opgelost is.
- 1. Verwijder de blauwe dop van de BAXJECT III (Afbeelding 4). **Zuig geen lucht op in de injectiespuit**. Sluit de injectiespuit aan op de BAXJECT III. Geadviseerd wordt om een luerlock-spuit te gebruiken.
- 2. <u>Draai het systeem ondersteboven</u> (nu bevindt de injectieflacon met het poeder zich bovenaan). Trek de zuiger langzaam uit om de gereconstitueerde oplossing in de spuit op te zuigen (Afbeelding 5).
- 3. Koppel de spuit los, bevestig een vleugelnaald op de spuit en injecteer de gereconstitueerde oplossing in een ader. De oplossing moet langzaam worden toegediend met een snelheid die de patiënt als aangenaam ervaart en die maximaal 10 ml per minuut mag bedragen. (Zie rubriek 4 "Mogelijke bijwerkingen".)
- 4. Vernietig niet-gebruikte oplossing op gepaste wijze.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

'On demand'-behandeling

In geval van de volgende bloedingen mag de factor VIII-activiteit niet dalen tot onder het gegeven niveau van plasma-activiteit (uitgedrukt in % ten opzichte van de normale waarde of in I.E./dl) in de overeenkomstige periode. De onderstaande tabel kan dienen als leidraad voor de dosering bij bloedingen en tijdens een chirurgische ingreep.

Tabel 1: Leidraad voor de dosering bij bloedingen en tijdens een chirurgische ingreep

Ernst van de hemorragie/aard van de	Vereiste factor VIII- activiteit (% of I.E./dl)	Frequentie van toediening (uren)/therapieduur (dagen)
chirurgische ingreep		
Hemorragie		
Beginnende hemartrose,	20 - 40	Herhaal de injecties om de 12 tot
bloeding van spier of bloeding		24 uur. Ten minste 1 dag, tot de
in de mondholte.		bloeding stopt (de pijn weg is) of tot genezing van de wond is bereikt.
Meer uitgebreide hemartrose,	30 - 60	Herhaal de injecties om de 12 tot
bloeding van spier of		24 uur gedurende 3 – 4 dagen of
hematoom.		langer tot de pijn en de acute
		invaliditeit verdwenen zijn.
Levensbedreigende	60 - 100	Herhaal de injecties om
hemorragieën.		de 8 tot 24 uur tot het levensgevaar geweken is.

Chirurgische ingreep Klein Waaronder tandextracties.	30 – 60	Om de 24 uur ten minste 1 dag, tot genezing van de wond bereikt is.
Groot	80 – 100 (pre- en postoperatief)	Herhaal de injecties om de 8 tot 24 uur tot adequate genezing van de wond. Vervolgens behandeling voortzetten gedurende ten minste 7 dagen om de factor VIII-activiteit tussen 30% en 60% (I.E./dl) te houden.

Profylaxe

Voor langetermijnprofylaxe is de aanbevolen dosering tweemaal per week 40 tot 50 I.E. ADYNOVI per kg lichaamsgewicht, bij intervallen van 3 tot 4 dagen. Aanpassing van doses en toedieningsintervallen kunnen worden overwogen op basis van bereikte factor VIII-niveaus en individuele bloedingsneiging.

Pediatrische patiënten

De dosering bij pediatrische patiënten (12 tot 18 jaar) is bij 'on demand'-behandeling gelijk aan die bij volwassen patiënten. De profylactische behandeling voor patiënten van 12 tot 18 jaar is gelijk aan die voor volwassen patiënten. De veiligheid van ADYNOVI op lange termijn bij kinderen jonger dan 12 jaar is nog niet vastgesteld. Aanpassing van doses en toedieningsintervallen kunnen worden overwogen op basis van bereikte factor VIII-niveaus en individuele bloedingsneiging.