

## **ANHANG I**

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

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 250 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
ADVATE 500 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
ADVATE 1 000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
ADVATE 1 500 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
ADVATE 2 000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
ADVATE 3 000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Jede Durchstechflasche enthält nominal 250 I.E. des rekombinanten Blutgerinnungsfaktors VIII (rDNS) Octocog alfa. Nach Rekonstitution mit 5 ml Lösungsmittel enthält ADVATE ungefähr 50 I.E./ml des Blutgerinnungsfaktors VIII vom Menschen (rDNS) Octocog alfa.

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

Jede Durchstechflasche enthält nominal 500 I.E. des rekombinanten Blutgerinnungsfaktors VIII (rDNS) Octocog alfa. Nach Rekonstitution mit 5 ml Lösungsmittel enthält ADVATE ungefähr 100 I.E./ml des Blutgerinnungsfaktors VIII vom Menschen (r-DNS) Octocog alfa.

### ADVATE 1 000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 1 000 I.E. des rekombinanten Blutgerinnungsfaktors VIII (rDNS) Octocog alfa. Nach Rekonstitution mit 5 ml Lösungsmittel enthält ADVATE ungefähr 200 I.E./ml des Blutgerinnungsfaktors VIII vom Menschen (r-DNS) Octocog alfa.

### ADVATE 1 500 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 1 500 I.E. des rekombinanten Blutgerinnungsfaktors VIII (rDNS) Octocog alfa. Nach Rekonstitution mit 5 ml Lösungsmittel enthält ADVATE ungefähr 300 I.E./ml des Blutgerinnungsfaktors VIII vom Menschen (r-DNS) Octocog alfa.

### ADVATE 2 000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 2 000 I.E. des rekombinanten Blutgerinnungsfaktors VIII (rDNS) Octocog alfa. Nach Rekonstitution mit 5 ml Lösungsmittel enthält ADVATE ungefähr 400 I.E./ml des Blutgerinnungsfaktors VIII vom Menschen (r-DNS) Octocog alfa.

### ADVATE 3 000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 3 000 I.E. des rekombinanten Blutgerinnungsfaktors VIII (rDNS) Octocog alfa. Nach Rekonstitution mit 5 ml Lösungsmittel enthält ADVATE ungefähr 600 I.E./ml des Blutgerinnungsfaktors VIII vom Menschen (r-DNS) Octocog alfa.

Die Aktivität (Internationale Einheiten) wird unter Verwendung des chromogenen Assays des Europäischen Arzneibuchs bestimmt. Die spezifische Aktivität von ADVATE beträgt ca. 4 520 - 11 300 I.E./mg Protein.

Octocog alfa (Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen (r-DNS)) ist ein gereinigtes Protein aus 2 332 Aminosäuren. Es wird mittels rekombinanter DNS-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt, ohne Zusatz eines (exogenen) menschlichen oder tierischen Proteins während des Zellkultur-Prozesses, der Reinigung und der Endformulierung.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 0,45 mmol Natriumchlorid (10 mg) und 0,5 mg Polysorbat 80 pro Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Pulver: weiße bis gelbliche, pulvrige Substanz

Lösungsmittel: klare, farblose Lösung

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

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

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

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

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

### Überwachung der Therapie

Während des Behandlungsverlaufes ist zur Festlegung der zu verabreichenden Dosis und der Häufigkeit der Injektionen eine angemessene Bestimmung der Faktor-VIII-Plasmaspiegel angeraten. Das Ansprechen der jeweiligen Patienten auf Faktor VIII kann variieren, was sich in unterschiedlichen Halbwertszeiten und Wiederfindungsraten zeigt. Die auf dem Körpergewicht basierende Dosis muss bei untergewichtigen oder übergewichtigen Patienten möglicherweise angepasst werden. Besonders bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der Substitutionstherapie mittels Gerinnungsanalyse (Bestimmung der Faktor-VIII-Aktivität im Plasma) unerlässlich.

### Dosierung

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

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

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

## Bedarfsbehandlung

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

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

Die zu verabreichende Dosis und die Häufigkeit der Anwendung sollten sich stets nach der individuellen klinischen Wirksamkeit richten. Unter bestimmten Umständen (z. B. Anwesenheit eines niedrigen Inhibitor-titers) können höhere Dosierungen als die mit der Formel berechneten notwendig sein.

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

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

## Prophylaxe

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

In einigen Fällen können, besonders bei jüngeren Patienten, häufigere Injektionen oder höhere Dosen erforderlich sein.

### *Kinder und Jugendliche*

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

### Art der Anwendung

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

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

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

## **4.3 Gegenanzeigen**

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

Bekannte allergische Reaktionen gegen Maus- oder Hamsterproteine.

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

### Rückverfolgbarkeit

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

### Überempfindlichkeit

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

Im Falle eines Schocks sollte die medizinische Standardschocktherapie durchgeführt werden.

### Inhibitoren

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Inhibitoren) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Inhibitoren sind stets gegen die prokoagulatorische Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG-Immunglobuline, die in Bethesda-Einheiten (B.E.) pro ml Plasma mittels eines modifizierten Assays quantifiziert werden. Das Risiko, Inhibitoren zu entwickeln, korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung sowie der Exposition gegenüber dem Faktor VIII. Das Risiko ist innerhalb der ersten 50 Expositionstage am größten. Es bleibt während des gesamten Lebens bestehen, auch wenn es nur gelegentlich auftritt.

Die klinische Relevanz der Inhibitorentwicklung ist abhängig vom Titer des Inhibitors, wobei niedrigtitrige Inhibitoren ein geringeres Risiko eines ungenügenden klinischen Ansprechens aufweisen als solche mit hohem Titer.

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

#### Kardiovaskuläre Ereignisse

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

#### Katheterbedingte Komplikationen

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

#### Hinweis zu den sonstigen Bestandteilen

##### *Natrium*

Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 0,5 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

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

#### Kinder und Jugendliche

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

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

Es sind keine Wechselwirkungen von Arzneimitteln, die humanen Gerinnungsfaktor VIII (rDNA) enthalten, mit anderen Arzneimitteln bekannt.

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

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

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

ADVATE hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

Bei Patienten mit Hämophilie A, die mit Faktor VIII, einschließlich ADVATE, behandelt werden, können sich neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) entwickeln (siehe Abschnitt 5.1). Bei Auftreten solcher Inhibitoren wird sich dieser Zustand in einem unzureichenden klinischen Ansprechen manifestieren. In diesem Fall wird empfohlen, Kontakt mit einem auf Hämophilie spezialisierten Zentrum aufzunehmen.

### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

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

Die Häufigkeit wurde nach folgenden Kriterien bewertet: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\,000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\,000$  bis  $< 1/1\,000$ ), sehr selten ( $< 1/10\,000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der Häufigkeiten sind die Nebenwirkungen nach absteigender Schwere aufgeführt.

| <b>Tabelle 2. Häufigkeit der Nebenwirkungen in klinischen Studien und aus spontanen Meldungen</b> |                                   |                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <b>MedDRA Standard Systemorganklasse</b>                                                          | <b>Nebenwirkung</b>               | <b>Häufigkeit<sup>a</sup></b>                                       |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                                                           | Influenza                         | Gelegentlich                                                        |
|                                                                                                   | Kehlkopfentzündung                | Gelegentlich                                                        |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems                                                      | Faktor-VIII-Inhibition            | Gelegentlich (PTPs) <sup>b</sup><br>Sehr häufig (PUPs) <sup>b</sup> |
|                                                                                                   | Lymphangitis                      | Gelegentlich                                                        |
| Erkrankungen des Immunsystems                                                                     | Anaphylaktische Reaktion*         | Nicht bekannt                                                       |
|                                                                                                   | Überempfindlichkeit <sup>c*</sup> | Nicht bekannt                                                       |
| Erkrankungen des Nervensystems                                                                    | Kopfschmerzen                     | Häufig                                                              |
|                                                                                                   | Schwindel                         | Gelegentlich                                                        |
|                                                                                                   | Gedächtnisstörungen               | Gelegentlich                                                        |
|                                                                                                   | Synkope                           | Gelegentlich                                                        |
|                                                                                                   | Tremor                            | Gelegentlich                                                        |
|                                                                                                   | Migräne                           | Gelegentlich                                                        |
|                                                                                                   | Geschmacksstörungen               | Gelegentlich                                                        |
| Augenerkrankungen                                                                                 | Augenentzündung                   | Gelegentlich                                                        |

| <b>Tabelle 2. Häufigkeit der Nebenwirkungen in klinischen Studien und aus spontanen Meldungen</b> |                                                   |                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>MedDRA Standard Systemorganklasse</b>                                                          | <b>Nebenwirkung</b>                               | <b>Häufigkeit<sup>a</sup></b> |
| Herzerkrankungen                                                                                  | Palpitationen                                     | Gelegentlich                  |
| Gefäßerkrankungen                                                                                 | Hämatom                                           | Gelegentlich                  |
|                                                                                                   | Hitzewallungen                                    | Gelegentlich                  |
|                                                                                                   | Blässe                                            | Gelegentlich                  |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums                                        | Atemnot                                           | Gelegentlich                  |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                                                           | Durchfall                                         | Gelegentlich                  |
|                                                                                                   | Oberbauchschmerzen                                | Gelegentlich                  |
|                                                                                                   | Übelkeit                                          | Gelegentlich                  |
|                                                                                                   | Erbrechen                                         | Gelegentlich                  |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes                                                    | Juckreiz                                          | Gelegentlich                  |
|                                                                                                   | Hautausschlag                                     | Gelegentlich                  |
|                                                                                                   | Übermäßiges Schwitzen                             | Gelegentlich                  |
|                                                                                                   | Urtikaria                                         | Gelegentlich                  |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort                                      | Fieber                                            | Häufig                        |
|                                                                                                   | Peripheres Ödem                                   | Gelegentlich                  |
|                                                                                                   | Brustschmerzen                                    | Gelegentlich                  |
|                                                                                                   | Brustkorbbeschwerden                              | Gelegentlich                  |
|                                                                                                   | Schüttelfrost                                     | Gelegentlich                  |
|                                                                                                   | Anomales Gefühl                                   | Gelegentlich                  |
|                                                                                                   | Hämatom an der Gefäßpunktionsstelle               | Gelegentlich                  |
|                                                                                                   | Müdigkeit*                                        | Nicht bekannt                 |
|                                                                                                   | Reaktion an der Injektionsstelle*                 | Nicht bekannt                 |
|                                                                                                   | Unwohlsein*                                       | Nicht bekannt                 |
| Untersuchungen                                                                                    | Erhöhte Monozytenzahl                             | Gelegentlich                  |
|                                                                                                   | Abfall des Blutgerinnungsfaktor VIII <sup>d</sup> | Gelegentlich                  |
|                                                                                                   | Hämatokritabfall                                  | Gelegentlich                  |
|                                                                                                   | Auffällige Laborwerte                             | Gelegentlich                  |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen                                | Komplikationen nach der Behandlung                | Gelegentlich                  |
|                                                                                                   | Blutung nach der Behandlung                       | Gelegentlich                  |
|                                                                                                   | Reaktion am Verabreichungsort                     | Gelegentlich                  |

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



## Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

### *Spezifische Nebenwirkungen aufgrund herstellungsbedingter Rückstände*

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

### *Überempfindlichkeitsreaktionen*

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

### *Kinder und Jugendliche*

Es wird erwartet, dass Häufigkeit, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei Kindern die gleichen sind wie bei Erwachsenen.

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

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

## **4.9 Überdosierung**

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika: Blutgerinnungsfaktor VIII; ATC-Code: B02BD02

### Wirkmechanismus

ADVATE enthält rekombinanten Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa), ein Glykoprotein das äquivalent zum Glykoprotein ist, das im menschlichen Plasma auftritt. Octocog alfa ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von ca. 280 kD, das aus 2 332 Aminosäuren besteht.

Der Faktor-VIII/von-Willebrand-Faktor-Komplex besteht aus zwei Proteinen (Faktor VIII und von-Willebrand-Faktor) mit unterschiedlichen, physiologischen Funktionen. Wird einem Hämophilie-A-Patienten Faktor VIII injiziert, so bindet sich dieser im Blutkreislauf an den endogenen von-

Willebrand-Faktor. Der aktivierte Faktor VIII wirkt als Cofaktor für den aktivierten Faktor IX und beschleunigt die Bildung von aktiviertem Faktor X aus Faktor X. Der aktivierte Faktor X wandelt Prothrombin in Thrombin um. Dieses setzt dann Fibrin aus Fibrinogen frei und die Gerinnungsbildung kann erfolgen. Hämophilie A ist eine geschlechtsgebundene, erbliche Störung der Blutgerinnung aufgrund erniedrigter Faktor VIII:C-Spiegel. Dies führt, entweder spontan oder in Folge unfallbedingter oder chirurgischer Traumata, zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen. Die Faktor-VIII-Plasmaspiegel werden durch die Substitutionstherapie erhöht, wodurch eine vorübergehende Korrektur des Faktor-VIII-Mangels und der Blutungsneigung erfolgt.

Es gilt zu beachten, dass die annualisierte Blutungsrate (ABR) zwischen den verschiedenen Faktorkonzentrationen und zwischen den verschiedenen klinischen Studien nicht vergleichbar ist.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurden Daten zur Immuntoleranzinduktion (ITI) bei Patienten mit Inhibitoren erfasst. In einer Teilstudie der PUP-Studie 060103 wurden ITI-Behandlungen bei 11 PUPs dokumentiert. Eine retrospektive Auswertung von Patientendaten erfolgte für 30 pädiatrische Probanden mit ITI (in Studie 060703). Ein nicht-interventionelles prospektives Register (PASS-INT-004) dokumentierte ITI bei 44 pädiatrischen und erwachsenen Probanden, von denen 36 eine ITI-Behandlung abschlossen. Die Daten zeigen, dass eine Immuntoleranz erreicht werden kann.

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

#### Kinder und Jugendliche

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

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

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

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

| <b>Tabelle 3.</b> Zusammenfassung der pharmakokinetischen Parameter von ADVATE nach Altersgruppe bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (Basiswert der Faktor-VIII-Aktivität < 1 %) |                          |                      |                             |                           |                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>Parameter (Mittel ± Standardabweichung)</b>                                                                                                                                       | <b>Kleinkinder (n=5)</b> | <b>Kinder (n=30)</b> | <b>Ältere Kinder (n=18)</b> | <b>Jugendliche (n=33)</b> | <b>Erwachsene (n=109)</b> |
| AUC insgesamt (I.E.*h/dl)                                                                                                                                                            | 1 362,1 ± 31<br>1,8      | 1 180,0 ± 43<br>2,7  | 1 506,6 ± 53<br>0,0         | 1 317,1 ± 43<br>8,6       | 1 538,5 ± 51<br>9,1       |
| Angepasste inkrementelle Recovery bei C <sub>max</sub> (I.E./dl pro IE/kg) <sup>a</sup>                                                                                              | 2,2 ± 0,6                | 1,8 ± 0,4            | 2,0 ± 0,5                   | 2,1 ± 0,6                 | 2,2 ± 0,6                 |
| Halbwertszeit (h)                                                                                                                                                                    | 9,0 ± 1,5                | 9,6 ± 1,7            | 11,8 ± 3,8                  | 12,1 ± 3,2                | 12,9 ± 4,3                |
| Maximale Plasmakonzentration nach der Infusion (I.E./dl)                                                                                                                             | 110,5 ± 30,2             | 90,8 ± 19,1          | 100,5 ± 25,6                | 107,6 ± 27,6              | 111,3 ± 27,1              |
| Mittlere Verweildauer (h)                                                                                                                                                            | 11,0 ± 2,8               | 12,0 ± 2,7           | 15,1 ± 4,7                  | 15,0 ± 5,0                | 16,2 ± 6,1                |
| Verteilungsvolumen im Steady-State (dl/kg)                                                                                                                                           | 0,4 ± 0,1                | 0,5 ± 0,1            | 0,5 ± 0,2                   | 0,6 ± 0,2                 | 0,5 ± 0,2                 |
| Clearance (ml/kg*h)                                                                                                                                                                  | 3,9 ± 0,9                | 4,8 ± 1,5            | 3,8 ± 1,5                   | 4,1 ± 1,0                 | 3,6 ± 1,2                 |

<sup>a</sup> Errechnet als (C<sub>max</sub> - Basiswert der Faktor-VIII-Aktivität) geteilt durch die Dosis in I.E./kg, wobei C<sub>max</sub> der maximale Faktor-VIII-Messwert nach der Infusion ist.

### Kinder und Jugendliche

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

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

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

#### Pulver

Mannitol (E421)  
Natriumchlorid  
Histidin  
Trehalose  
Calciumchlorid (E509)  
Trometamol  
Polysorbat 80 (E433)  
Glutathion (reduziert).

## Lösungsmittel

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

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

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre.

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

## Nach der Rekonstitution

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

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

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

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

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

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

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

- ADVATE mit BAXJECT-II-Gerät: Jede Einzelpackung besteht aus einer Durchstechflasche mit Pulver, einer Durchstechflasche mit 5 ml Lösungsmittel und einem Gerät zur Rekonstitution (BAXJECT-II).
- ADVATE im BAXJECT-III-System: Jede Einzelpackung enthält ein für die Verwendung bereites BAXJECT-III-System in einer versiegelten Blisterpackung (die Pulver-Durchstechflasche und die Durchstechflasche mit 5 ml Lösungsmittel sind bereits zur Rekonstitution in dem System vormontiert).

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

ADVATE wird nach dem Auflösen des Produktes intravenös verabreicht.

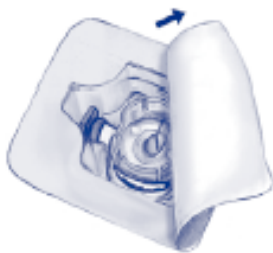
Das rekonstituierte Arzneimittel soll vor der Verabreichung einer Sichtprüfung auf Partikel und Verfärbungen unterzogen werden. Die Lösung soll klar, farblos und frei von Fremdpartikeln sein. Verwenden Sie keine Lösungen, die trüb sind oder Ablagerungen enthalten.

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

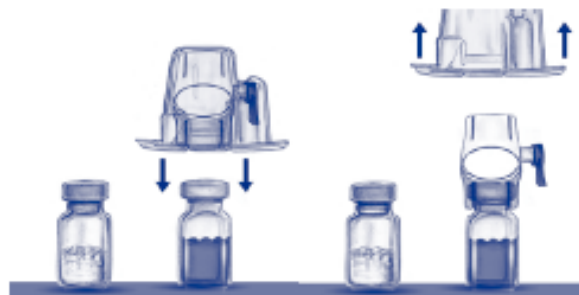
#### Rekonstitution mit dem BAXJECT-II-Gerät

- Zur Rekonstitution nur das beige packte sterilisierte Wasser für Injektionszwecke und das Gerät zur Rekonstitution verwenden.
  - Den BAXJECT-II-Gerätesatz nicht verwenden, wenn seine sterile Barriere durchbrochen, seine Verpackung beschädigt ist oder Zeichen einer Manipulation aufweist.
  - Auf aseptische Arbeitsweise achten
1. Wenn das Produkt im Kühlschrank gelagert wird, beide Durchstechflaschen mit ADVATE-Pulver und Lösungsmittel aus dem Kühlschrank nehmen und Raumtemperatur (zwischen 15 °C und 25 °C) erreichen lassen.
  2. Hände sorgfältig mit Seife und warmem Wasser waschen.
  3. Schutzkappen von den Durchstechflaschen mit Pulver und Lösungsmittel entfernen.
  4. Gummistopfen mit Alkoholtupfern reinigen. Die Durchstechflaschen auf eine ebene Oberfläche stellen.
  5. Die Verpackung des BAXJECT-II öffnen, indem die Schutzfolie abgezogen wird, ohne dabei den Packungsinhalt zu berühren (Abb. a). Das Transfersystem nicht aus der Verpackung nehmen. Den BAXJECT-II-Gerätesatz nicht verwenden, wenn seine sterile Barriere durchbrochen, seine Verpackung beschädigt ist oder Zeichen einer Manipulation aufweist.
  6. Die Öffnung nach unten drehen und den durchsichtigen Plastikdorn durch den Gummistopfen der Lösungsmitteldurchstechflasche drücken. Nun die Verpackung vom BAXJECT-II abnehmen (Abb. b). Die blaue Schutzkappe nicht vom BAXJECT-II entfernen.
  7. Zum Auflösen nur das beige packte sterilisierte Wasser für Injektionszwecke und das beige packte Rekonstitutionsset verwenden. Das System, bestehend aus dem BAXJECT-II und der Lösungsmitteldurchstechflasche, nun wenden, so dass sich die Lösungsmitteldurchstechflasche oben befindet. Den weißen Dorn des BAXJECT-II durch den Gummistopfen der ADVATE-Pulverdurchstechflasche drücken. Durch das Vakuum wird das Lösungsmittel in die ADVATE-Pulverdurchstechflasche gezogen (Abb. c).
  8. Vorsichtig schwenken bis die gesamte Substanz vollständig gelöst ist. Vergewissern Sie sich, dass sich das ADVATE-Pulver vollständig aufgelöst hat, da sonst nicht die gesamte rekonstituierte Lösung durch den Filter im BAXJECT-II gedrückt wird. Das Produkt löst sich rasch (üblicherweise in weniger als 1 Minute). Nach Rekonstitution soll die Lösung klar, farblos und frei von Fremdpartikeln sein.

**Abb. a**



**Abb. b**



**Abb. c**



## Rekonstitution mit dem BAXJECT-III-System

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

Abb. 1

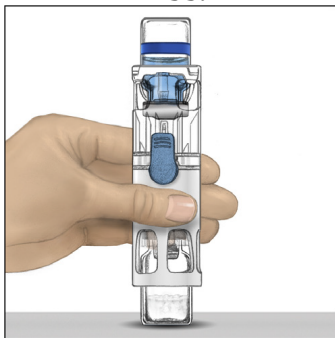


Abb. 2

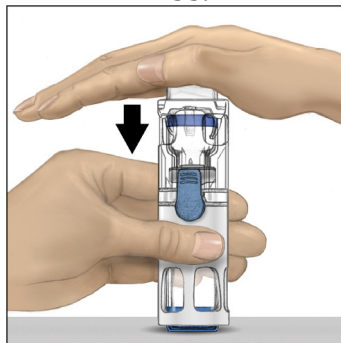
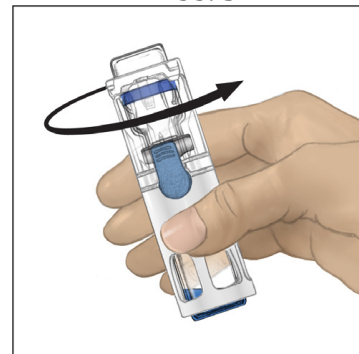


Abb. 3



## Verabreichung

Auf aseptische Arbeitsweise achten.

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

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestraße 67  
1221 Wien  
Österreich  
medinfoEMA@takeda.com

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/03/271/001  
EU/1/03/271/002  
EU/1/03/271/003  
EU/1/03/271/004  
EU/1/03/271/005  
EU/1/03/271/006  
EU/1/03/271/011  
EU/1/03/271/012  
EU/1/03/271/013  
EU/1/03/271/014  
EU/1/03/271/015  
EU/1/03/271/016

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. März 2004  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Dezember 2013

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 250 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
ADVATE 500 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
ADVATE 1 000 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
ADVATE 1 500 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Jede Durchstechflasche enthält nominal 250 I.E. des rekombinanten Blutgerinnungsfaktors VIII (rDNS) Octocog alfa. Nach Rekonstitution mit 2 ml Lösungsmittel enthält ADVATE ungefähr 125 I.E./ml des Blutgerinnungsfaktors VIII vom Menschen (rDNS) Octocog alfa.

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

Jede Durchstechflasche enthält nominal 500 I.E. des rekombinanten Blutgerinnungsfaktors VIII (rDNS) Octocog alfa. Nach Rekonstitution mit 2 ml Lösungsmittel enthält ADVATE ungefähr 250 I.E./ml des Blutgerinnungsfaktors VIII vom Menschen (r-DNS) Octocog alfa.

### ADVATE 1 000 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 1 000 I.E. des rekombinanten Blutgerinnungsfaktors VIII (rDNS) Octocog alfa. Nach Rekonstitution mit 2 ml Lösungsmittel enthält ADVATE ungefähr 500 I.E./ml des Blutgerinnungsfaktors VIII vom Menschen (r-DNS) Octocog alfa.

### ADVATE 1 500 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 1 500 I.E. des rekombinanten Blutgerinnungsfaktors VIII (rDNS) Octocog alfa. Nach Rekonstitution mit 2 ml Lösungsmittel enthält ADVATE ungefähr 750 I.E./ml des Blutgerinnungsfaktors VIII vom Menschen (r-DNS) Octocog alfa.

Die Aktivität (Internationale Einheiten) wird unter Verwendung des chromogenen Assays des Europäischen Arzneibuchs bestimmt. Die spezifische Aktivität von ADVATE beträgt ca. 4 520-11 300 I.E./mg Protein.

Octocog alfa (Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen (r-DNS)) ist ein gereinigtes Protein aus 2 332 Aminosäuren. Es wird mittels rekombinanter DNS-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt, ohne Zusatz eines (exogenen) menschlichen oder tierischen Proteins während des Zellkultur-Prozesses, der Reinigung und der Endformulierung.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 0,45 mmol Natriumchlorid (10 mg) und 0,5 mg Polysorbat 80 pro Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Pulver: weiße bis gelbliche, pulvrige Substanz  
Lösungsmittel: klare, farblose Lösung



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

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

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

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

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

#### Überwachung der Therapie

Während des Behandlungsverlaufes ist zur Festlegung der zu verabreichenden Dosis und der Häufigkeit der Injektionen eine angemessene Bestimmung der Faktor-VIII-Plasmaspiegel angeraten. Das Ansprechen der jeweiligen Patienten auf Faktor VIII kann variieren, was sich in unterschiedlichen Halbwertszeiten und Wiederfindungsraten zeigt. Die auf dem Körpergewicht basierende Dosis muss bei untergewichtigen oder übergewichtigen Patienten möglicherweise angepasst werden. Besonders bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue Überwachung der Substitutionstherapie mittels Gerinnungsanalyse (Bestimmung der Faktor-VIII-Aktivität im Plasma) unerlässlich.

#### Dosierung

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

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

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

#### *Bedarfsbehandlung*

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

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

Die zu verabreichende Dosis und die Häufigkeit der Anwendung sollten sich stets nach der individuellen klinischen Wirksamkeit richten. Unter bestimmten Umständen (z. B. Anwesenheit eines niedrigen Inhibitor-titers) können höhere Dosierungen als die mit der Formel berechneten notwendig sein.

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

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

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

### *Prophylaxe*

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

In einigen Fällen können, besonders bei jüngeren Patienten, häufigere Injektionen oder höhere Dosen erforderlich sein.

### *Kinder und Jugendliche*

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

## Art der Anwendung

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

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

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

Bekannte allergische Reaktionen gegen Maus- oder Hamsterproteine.

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

#### Rückverfolgbarkeit

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

#### Überempfindlichkeit

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

Im Falle eines Schocks sollte die medizinische Standardschocktherapie durchgeführt werden.

Das Injektionsvolumen für ADVATE, aufgelöst in 2 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, ist geringer und somit ist die Zeit für eine Reaktion, d. h. das Anhalten der Injektion, bei einer Überempfindlichkeitsreaktion kürzer. Daher ist bei der intravenösen Verabreichung von ADVATE in 2 ml Lösungsmittel Vorsicht geboten, insbesondere bei Kindern.

#### Inhibitoren

Die Bildung von neutralisierender Antikörper (Inhibitoren) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Inhibitoren sind stets gegen die prokoagulatorische Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG-Immunglobuline, die in Bethesda-Einheiten (B.E.) pro ml Plasma mittels eines modifizierten Assays quantifiziert werden. Das Risiko, Inhibitoren zu entwickeln, korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung sowie der Exposition gegenüber dem Faktor VIII. Das Risiko ist innerhalb der ersten 50 Expositionstage am größten. Es bleibt während des gesamten Lebens bestehen, auch wenn es nur gelegentlich auftritt.

Die klinische Relevanz der Inhibitorentwicklung ist abhängig vom Titer des Inhibitors, wobei niedrigtitrige Inhibitoren ein geringeres Risiko eines ungenügenden klinischen Ansprechens aufweisen als solche mit hohem Titer.

Ganz allgemein sollten alle Patienten, die mit Blutgerinnungsfaktor VIII behandelt wurden, sorgfältig mittels klinischer Befunde und mit geeigneten Labortests hinsichtlich der Entwicklung von Inhibitoren

überwacht werden. Wenn der erwartete Faktor-VIII-Spiegel nicht erreicht wird oder die Blutung nicht durch die Verabreichung einer geeigneten Dosis gestillt werden kann, sollte der Patient auf Faktor-VIII-Hemmkörper hin untersucht werden. Bei Patienten mit hohen Inhibitorspiegeln kann die Faktor-VIII-Therapie unwirksam sein und es müssen andere Therapiemöglichkeiten in Betracht gezogen werden. Die Behandlung solcher Patienten sollte durch Ärzte erfolgen, die Erfahrung mit Hämophilie und mit Inhibitoren gegen Faktor VIII haben.

#### Falsche Anwendung von ADVATE

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

#### Kardiovaskuläre Ereignisse

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

#### Katheterbedingte Komplikationen

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

#### Hinweis zu den sonstigen Bestandteilen

##### *Natrium*

Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 0,5 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

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

#### Kinder und Jugendliche

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

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

Es sind keine Wechselwirkungen von Arzneimitteln, die humanen Gerinnungsfaktor VIII (rDNA) enthalten, mit anderen Arzneimitteln bekannt.

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

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

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

ADVATE hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

Bei Patienten mit Hämophilie A, die mit Faktor VIII, einschließlich ADVATE, behandelt werden, können sich neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) entwickeln (siehe Abschnitt 5.1). Bei Auftreten solcher Inhibitoren wird sich dieser Zustand in einem unzureichenden klinischen Ansprechen manifestieren. In diesem Fall wird empfohlen, Kontakt mit einem auf Hämophilie spezialisierten Zentrum aufzunehmen.

### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

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

Die Häufigkeit wurde nach folgenden Kriterien bewertet: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\,000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\,000$  bis  $< 1/1\,000$ ), sehr selten ( $< 1/10\,000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der Häufigkeiten sind die Nebenwirkungen nach absteigender Schwere aufgeführt.

| <b>Tabelle 2. Häufigkeit der Nebenwirkungen in klinischen Studien und aus spontanen Meldungen</b> |                                   |                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <b>MedDRA Standard Systemorganklasse</b>                                                          | <b>Nebenwirkung</b>               | <b>Häufigkeit<sup>a</sup></b>                                       |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                                                           | Influenza                         | Gelegentlich                                                        |
|                                                                                                   | Kehlkopfentzündung                | Gelegentlich                                                        |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems                                                      | Faktor-VIII-Inhibition            | Gelegentlich (PTPs) <sup>b</sup><br>Sehr häufig (PUPs) <sup>b</sup> |
|                                                                                                   | Lymphangitis                      | Gelegentlich                                                        |
| Erkrankungen des Immunsystems                                                                     | Anaphylaktische Reaktion*         | Nicht bekannt                                                       |
|                                                                                                   | Überempfindlichkeit <sup>c*</sup> | Nicht bekannt                                                       |
| Erkrankungen des Nervensystems                                                                    | Kopfschmerzen                     | Häufig                                                              |
|                                                                                                   | Schwindel                         | Gelegentlich                                                        |
|                                                                                                   | Gedächtnisstörungen               | Gelegentlich                                                        |
|                                                                                                   | Synkope                           | Gelegentlich                                                        |
|                                                                                                   | Tremor                            | Gelegentlich                                                        |
|                                                                                                   | Migräne                           | Gelegentlich                                                        |
|                                                                                                   | Geschmacksstörungen               | Gelegentlich                                                        |
| Augenerkrankungen                                                                                 | Augenentzündung                   | Gelegentlich                                                        |

| <b>Tabelle 2. Häufigkeit der Nebenwirkungen in klinischen Studien und aus spontanen Meldungen</b> |                                                   |                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>MedDRA Standard Systemorganklasse</b>                                                          | <b>Nebenwirkung</b>                               | <b>Häufigkeit<sup>a</sup></b> |
| Herzerkrankungen                                                                                  | Palpitationen                                     | Gelegentlich                  |
| Gefäßerkrankungen                                                                                 | Hämatom                                           | Gelegentlich                  |
|                                                                                                   | Hitzewallungen                                    | Gelegentlich                  |
|                                                                                                   | Blässe                                            | Gelegentlich                  |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums                                        | Atemnot                                           | Gelegentlich                  |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                                                           | Durchfall                                         | Gelegentlich                  |
|                                                                                                   | Oberbauchschmerzen                                | Gelegentlich                  |
|                                                                                                   | Übelkeit                                          | Gelegentlich                  |
|                                                                                                   | Erbrechen                                         | Gelegentlich                  |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes                                                    | Juckreiz                                          | Gelegentlich                  |
|                                                                                                   | Hautausschlag                                     | Gelegentlich                  |
|                                                                                                   | Übermäßiges Schwitzen                             | Gelegentlich                  |
|                                                                                                   | Urtikaria                                         | Gelegentlich                  |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort                                      | Fieber                                            | Häufig                        |
|                                                                                                   | Peripheres Ödem                                   | Gelegentlich                  |
|                                                                                                   | Brustschmerzen                                    | Gelegentlich                  |
|                                                                                                   | Brustkorbbeschwerden                              | Gelegentlich                  |
|                                                                                                   | Schüttelfrost                                     | Gelegentlich                  |
|                                                                                                   | Anomales Gefühl                                   | Gelegentlich                  |
|                                                                                                   | Hämatom an der Gefäßpunktionsstelle               | Gelegentlich                  |
|                                                                                                   | Müdigkeit*                                        | Nicht bekannt                 |
|                                                                                                   | Reaktion an der Injektionsstelle*                 | Nicht bekannt                 |
|                                                                                                   | Unwohlsein*                                       | Nicht bekannt                 |
| Untersuchungen                                                                                    | Erhöhte Monozytenzahl                             | Gelegentlich                  |
|                                                                                                   | Abfall des Blutgerinnungsfaktor VIII <sup>d</sup> | Gelegentlich                  |
|                                                                                                   | Hämatokritabfall                                  | Gelegentlich                  |
|                                                                                                   | Auffällige Laborwerte                             | Gelegentlich                  |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen                                | Komplikationen nach der Behandlung                | Gelegentlich                  |
|                                                                                                   | Blutung nach der Behandlung                       | Gelegentlich                  |
|                                                                                                   | Reaktion am Verabreichungsort                     | Gelegentlich                  |

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

### Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

#### *Spezifische Nebenwirkungen aufgrund herstellungsbedingter Rückstände*

Von den 229 behandelten, auf Antikörper gegen CHO-Zellprotein getesteten Patienten zeigten 3 in der linearen Regressionsanalyse einen statistisch signifikanten Aufwärtstrend der Titer. 4 dieser Patienten wiesen anhaltende Peaks oder vorübergehende Spitzen auf, ein Patient zeigte beides, wies aber keinerlei klinische Symptome auf. Von den 229 behandelten, auf Antikörper gegen murines IgG

getesteten Personen, zeigten 10 einen statistisch signifikanten Aufwärtstrend der Titer, 2 der Patienten wiesen einen anhaltenden Peak oder eine vorübergehende Spitze auf, ein Patient zeigte beides. Bei 4 dieser Patienten wurde nach wiederholter Verabreichungen des Studienprodukts vereinzelt über das Auftreten von Urtikaria, Pruritus, Hautausschlag und eine erhöhte Anzahl eosinophiler Granulozyten berichtet.

### *Überempfindlichkeitsreaktionen*

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

### *Kinder und Jugendliche*

Es wird erwartet, dass Häufigkeit, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei Kindern die gleichen sind wie bei Erwachsenen.

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

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

## **4.9 Überdosierung**

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika: Blutgerinnungsfaktor VIII; ATC-Code: B02BD02

### Wirkmechanismus

ADVATE enthält rekombinanten Blutgerinnungsfaktor VIII (Octocog alfa), ein Glykoprotein, das äquivalent zum Glykoprotein ist, das im menschlichen Plasma auftritt. Octocog alfa ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von ca. 280 kD, das aus 2 332 Aminosäuren besteht.

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

Es gilt zu beachten, dass die annualisierte Blutungsrate (ABR) zwischen den verschiedenen Faktorkonzentraten und zwischen den verschiedenen klinischen Studien nicht vergleichbar ist.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurden Daten zur Immuntoleranzinduktion (ITI) bei Patienten mit Inhibitoren erfasst. In einer Teilstudie der PUP-Studie 060103 wurden ITI-Behandlungen bei 11 PUPs dokumentiert. Eine retrospektive Auswertung von Patientendaten erfolgte für 30 pädiatrische Probanden mit ITI (in Studie 060703). Ein nicht-interventionelles prospektives Register (PASS-INT-004) dokumentierte ITI bei 44 pädiatrischen und erwachsenen Probanden, von denen 36 eine ITI-Behandlung abschlossen. Die Daten zeigen, dass eine Immuntoleranz erreicht werden kann.

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

### Kinder und Jugendliche

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

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

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

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

| <b>Tabelle 3.</b> Zusammenfassung der pharmakokinetischen Parameter von ADVATE nach Altersgruppe bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (Basiswert der Faktor-VIII-Aktivität $< 1\%$ ) |                          |                         |                             |                           |                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>Parameter (Mittel <math>\pm</math> Standardabweichung)</b>                                                                                                                           | <b>Kleinkinder (n=5)</b> | <b>Kinder (n=30)</b>    | <b>Ältere Kinder (n=18)</b> | <b>Jugendliche (n=33)</b> | <b>Erwachsene (n=109)</b> |
| AUC insgesamt (I.E.*h/dl)                                                                                                                                                               | 1 362,1 $\pm$ 31<br>1,8  | 1 180,0 $\pm$ 43<br>2,7 | 1 506,6 $\pm$ 53<br>0,0     | 1 317,1 $\pm$ 43<br>8,6   | 1 538,5 $\pm$ 51<br>9,1   |
| Angepasste inkrementelle Recovery bei C <sub>max</sub> (I.E./dl pro IE/kg) <sup>a</sup>                                                                                                 | 2,2 $\pm$ 0,6            | 1,8 $\pm$ 0,4           | 2,0 $\pm$ 0,5               | 2,1 $\pm$ 0,6             | 2,2 $\pm$ 0,6             |
| Halbwertszeit (h)                                                                                                                                                                       | 9,0 $\pm$ 1,5            | 9,6 $\pm$ 1,7           | 11,8 $\pm$ 3,8              | 12,1 $\pm$ 3,2            | 12,9 $\pm$ 4,3            |



| <b>Tabelle 3.</b> Zusammenfassung der pharmakokinetischen Parameter von ADVATE nach Altersgruppe bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (Basiswert der Faktor-VIII-Aktivität < 1 %) |                          |                      |                             |                           |                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>Parameter (Mittel ± Standardabweichung)</b>                                                                                                                                       | <b>Kleinkinder (n=5)</b> | <b>Kinder (n=30)</b> | <b>Ältere Kinder (n=18)</b> | <b>Jugendliche (n=33)</b> | <b>Erwachsene (n=109)</b> |
| Maximale Plasmakonzentration nach der Infusion (I.E./dl)                                                                                                                             | 110,5 ± 30,2             | 90,8 ± 19,1          | 100,5 ± 25,6                | 107,6 ± 27,6              | 111,3 ± 27,1              |
| Mittlere Verweildauer (h)                                                                                                                                                            | 11,0 ± 2,8               | 12,0 ± 2,7           | 15,1 ± 4,7                  | 15,0 ± 5,0                | 16,2 ± 6,1                |
| Verteilungsvolumen im Steady-State (dl/kg)                                                                                                                                           | 0,4 ± 0,1                | 0,5 ± 0,1            | 0,5 ± 0,2                   | 0,6 ± 0,2                 | 0,5 ± 0,2                 |
| Clearance (ml/kg*h)                                                                                                                                                                  | 3,9 ± 0,9                | 4,8 ± 1,5            | 3,8 ± 1,5                   | 4,1 ± 1,0                 | 3,6 ± 1,2                 |

<sup>a</sup> Errechnet als (C<sub>max</sub> - Basiswert der Faktor-VIII-Aktivität) geteilt durch die Dosis in I.E./kg, wobei C<sub>max</sub> der maximale Faktor-VIII-Messwert nach der Infusion ist.

### Kinder und Jugendliche

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

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

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

#### Pulver

Mannitol (E421)  
Natriumchlorid  
Histidin  
Trehalose  
Calciumchlorid (E509)  
Trometamol  
Polysorbat 80 (E433)  
Glutathion (reduziert).

## Lösungsmittel

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke.

## **6.2 Inkompatibilitäten**

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

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

### Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre.

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

### Nach der Rekonstitution

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

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

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

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

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

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

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

- ADVATE mit BAXJECT-II-Gerät: Jede Einzelpackung besteht aus einer Durchstechflasche mit Pulver, einer Durchstechflasche mit 2 ml Lösungsmittel und einem Gerät zur Rekonstitution (BAXJECT-II).
- ADVATE im BAXJECT-III-System: Jede Einzelpackung enthält ein für die Verwendung bereites BAXJECT-III-System in einer versiegelten Blisterpackung (die Pulver-Durchstechflasche und die Durchstechflasche mit 2 ml Lösungsmittel sind bereits zur Rekonstitution in dem System vormontiert).

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

ADVATE wird nach dem Auflösen des Produktes intravenös verabreicht.

Das rekonstituierte Arzneimittel soll vor der Verabreichung einer Sichtprüfung auf Partikel und Verfärbungen unterzogen werden.

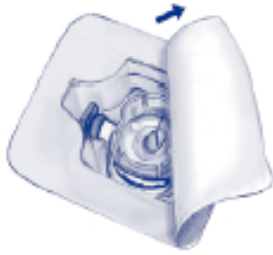
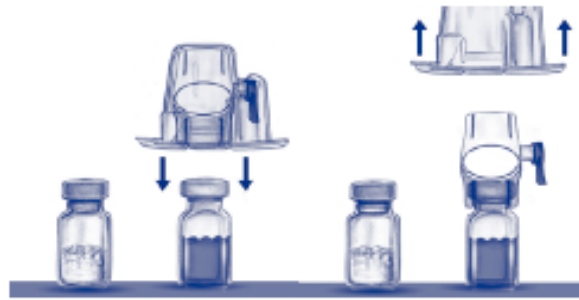
Die Lösung soll klar, farblos und frei von Fremdpartikeln sein.

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

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

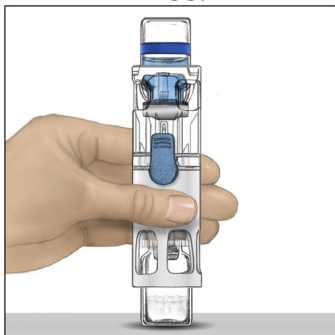
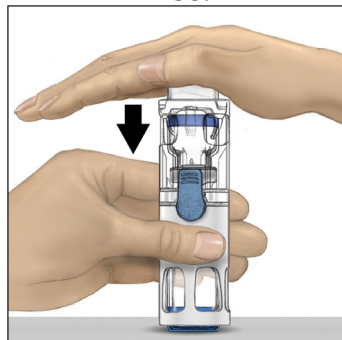
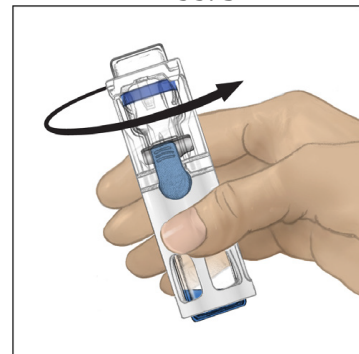
#### Rekonstitution mit dem BAXJECT-II-Gerät

- Zur Rekonstitution nur das beigepackte sterilisierte Wasser für Injektionszwecke und das Gerät zur Rekonstitution verwenden.
  - Den BAXJECT-II-Gerätesatz nicht verwenden, wenn seine sterile Barriere durchbrochen, seine Verpackung beschädigt ist oder Zeichen einer Manipulation aufweist.
  - Auf aseptische Arbeitsweise achten
1. Wenn das Produkt im Kühlschrank gelagert wird, beide Durchstechflaschen mit ADVATE Pulver und Lösungsmittel aus dem Kühlschrank nehmen und Raumtemperatur (zwischen 15 °C und 25 °C) erreichen lassen.
  2. Hände sorgfältig mit Seife und warmem Wasser waschen.
  3. Schutzkappen von den Durchstechflaschen mit Pulver und Lösungsmittel entfernen.
  4. Gummistopfen mit Alkoholtupfern reinigen. Die Durchstechflaschen auf eine ebene Oberfläche stellen.
  5. Die Verpackung des BAXJECT-II öffnen, indem die Schutzfolie abgezogen wird, ohne dabei den Packungsinhalt zu berühren (Abb. a). Das Transfersystem nicht aus der Verpackung nehmen. Den BAXJECT-II-Gerätesatz nicht verwenden, wenn seine sterile Barriere durchbrochen, seine Verpackung beschädigt ist oder Zeichen einer Manipulation aufweist.
  6. Die Öffnung nach unten drehen und den durchsichtigen Plastikdorn durch den Gummistopfen der Lösungsmitteldurchstechflasche drücken. Nun die Verpackung vom BAXJECT-II abnehmen (Abb. b). Die blaue Schutzkappe nicht vom BAXJECT-II entfernen.
  7. Zum Auflösen nur das beigepackte sterilisierte Wasser für Injektionszwecke und das beigepackte Rekonstitutionsset verwenden. Das System, bestehend aus dem BAXJECT-II und der Lösungsmitteldurchstechflasche, nun wenden, so dass sich die Lösungsmitteldurchstechflasche oben befindet. Den weißen Dorn des BAXJECT-II durch den Gummistopfen der ADVATE-Pulverdurchstechflasche drücken. Durch das Vakuum wird das Lösungsmittel in die ADVATE-Pulverdurchstechflasche gezogen (Abb. c).
  8. Vorsichtig schwenken bis die gesamte Substanz vollständig gelöst ist. Vergewissern Sie sich, dass sich das ADVATE-Pulver vollständig aufgelöst hat, da sonst nicht die gesamte rekonstituierte Lösung durch den Filter im BAXJECT-II gedrückt wird. Das Produkt löst sich rasch (üblicherweise in weniger als 1 Minute). Nach Rekonstitution soll die Lösung klar, farblos und frei von Fremdpartikeln sein.

**Abb. a****Abb. b****Abb. c**

### Rekonstitution mit dem BAXJECT-III-System

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

**Abb. 1****Abb. 2****Abb. 3**

### Verabreichung

Auf aseptische Arbeitsweise achten

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

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestraße 67  
1221 Wien  
Österreich  
medinfoEMA@takeda.com

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/03/271/007  
EU/1/03/271/008  
EU/1/03/271/009  
EU/1/03/271/010  
EU/1/03/271/017  
EU/1/03/271/018  
EU/1/03/271/019  
EU/1/03/271/020

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 02. März 2004  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Dezember 2013

## 10. STAND DER INFORMATION

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

## **ANHANG II**

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

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND  
HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Baxalta Manufacturing Sàrl  
Route de Pierre-à-Bot 111  
CH-2000 Neuchâtel  
Schweiz

Takeda Manufacturing Singapore Pte. Ltd.  
2A Woodlands Industrial Park D Street 2  
Singapore 737779  
Singapur

Name und Anschrift des Herstellers, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

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

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

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

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des

Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.



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

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON (BAXJECT-II-GERÄT)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 250 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

#### 2. WIRKSTOFF

1 Durchstechflasche: 250 I.E. Octocog alfa, ca. 50 I.E./ml nach Rekonstitution.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (E421), Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid (E509), Trometamol, Polysorbat 80 (E433), Glutathion (reduziert), Lösungsmittel: sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke.  
Packungsbeilage beachten.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit 250 I.E. Octocog alfa, 1 Durchstechflasche mit 5 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, 1 BAXJECT-II-Medizinprodukt.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.  
Nur zur einmaligen Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

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

Kann einmalig für maximal 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) gelagert werden.

Ende der 6-monatigen Lagerung bei Raumtemperatur:

Nach dem Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Innerhalb von drei Stunden nach Rekonstitution anwenden.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Manufacturing Austria AG  
1221 Wien  
Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/03/271/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

ADVATE 250

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

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****DURCHSTECHFLASCHE DES PULVERS (BAXJECT-II-GERÄT)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

ADVATE 250 I.E./5 ml Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
Octocog alfa  
Zur i.v. Anwendung.

**2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Vor der Anwendung Gebrauchsinformation lesen.  
Nur zur einmaligen Anwendung.

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

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

250 I.E. Octocog alfa

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL**

**DURCHSTECHFLASCHE DES WASSERS FÜR INJEKTIONSZWECKE (BAXJECT-II-GERÄT)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

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

5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON (BAXJECT-III-SYSTEM)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 250 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

#### 2. WIRKSTOFF

1 Durchstechflasche: 250 I.E. Octocog alfa, ca. 50 I.E./ml nach Rekonstitution.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (E421), Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid (E509), Trometamol, Polysorbat 80 (E433), Glutathion (reduziert). Lösungsmittel: sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke.  
Packungsbeilage beachten.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit 250 I.E. Octocog alfa und 1 Durchstechflasche mit 5 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, vormontiert in das BAXJECT-III-System.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.  
Nur zur einmaligen Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis



|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG</b> |
|--------------------------------------------------------------|

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

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

Kann einmalig für maximal 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) gelagert werden.

Ende der 6-monatigen Lagerung bei Raumtemperatur:

Nach dem Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Innerhalb von drei Stunden nach Rekonstitution anwenden.

|                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS</b> |
|-----------------------------------------------------------------|

Takeda Manufacturing Austria AG

1221 Wien

Österreich

|                             |
|-----------------------------|
| <b>12. ZULASSUNGSNUMMER</b> |
|-----------------------------|

EU/1/03/271/011

|                               |
|-------------------------------|
| <b>13. CHARGENBEZEICHNUNG</b> |
|-------------------------------|

Ch.-B.

|                               |
|-------------------------------|
| <b>14. VERKAUFSABGRENZUNG</b> |
|-------------------------------|

Verschreibungspflichtig

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH</b> |
|--------------------------------------|

|                                           |
|-------------------------------------------|
| <b>16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT</b> |
|-------------------------------------------|

ADVATE 250

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b> |
|---------------------------------------------------------|

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF DEN BLISTERPACKUNGEN ODER STREIFEN****ETIKETT DER BLISTERPACKUNG (BAXJECT-III-SYSTEM)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ADVATE 250 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Octocog alfa

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.  
Innerhalb von 3 Stunden nach Rekonstitution verwenden.  
Nicht verwenden, wenn die Verpackung geöffnet oder beschädigt ist.  
Pulverdurchstechflasche und 5 ml Lösungsmittel, vormontiert in das BAXJECT-III-System.

**MINDESTANGABEN AUF DEN BLISTERPACKUNGEN ODER STREIFEN**  
**EINHEITENETIKETT (BAXJECT-III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ADVATE 250

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Manufacturing Austria AG

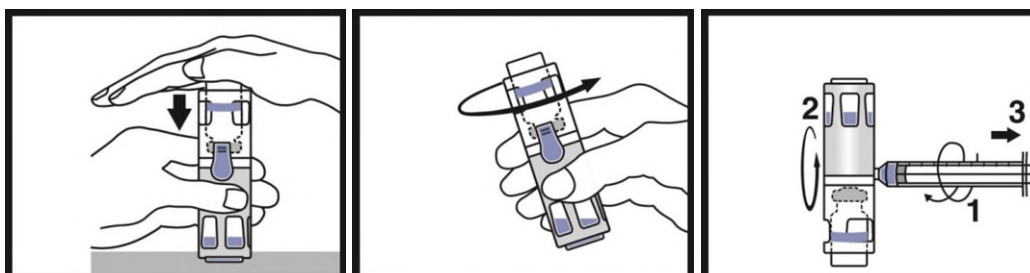
**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**



**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE DES PULVERS (BAXJECT-III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

ADVATE 250

**2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

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

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL**

**DURCHSTECHFLASCHE DES WASSERS FÜR INJEKTIONSZWECKE (BAXJECT-III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

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

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON (BAXJECT-II-GERÄT)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 500 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

#### 2. WIRKSTOFF

1 Durchstechflasche: 500 I.E. Octocog alfa, ca. 100 I.E./ml nach Rekonstitution.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (E421), Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid (E509), Trometamol, Polysorbat 80 (E433), Glutathion (reduziert). Lösungsmittel: sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke.  
Packungsbeilage beachten.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit 500 I.E. Octocog alfa, 1 Durchstechflasche mit 5 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, 1 BAXJECT-II-Medizinprodukt.

#### 5. ART DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.  
Nur zur einmaligen Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

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

Kann einmalig für maximal 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) gelagert werden.

Ende der 6-monatigen Lagerung bei Raumtemperatur:

Nach dem Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Innerhalb von drei Stunden nach Rekonstitution anwenden.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Manufacturing Austria AG

1221 Wien

Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/03/271/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

ADVATE 500



|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b> |
|---------------------------------------------------------|

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****DURCHSTECHFLASCHE DES PULVERS (BAXJECT-II-GERÄT)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

ADVATE 500 I.E./5 ml Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
Octocog alfa  
Zur i.v. Anwendung.

**2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Vor der Anwendung Gebrauchsinformation lesen.  
Nur zur einmaligen Anwendung.

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

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

500 I.E. Octocog alfa

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL**

**DURCHSTECHFLASCHE DES WASSERS FÜR INJEKTIONSZWECKE (BAXJECT-II-GERÄT)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

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

5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON (BAXJECT-III-SYSTEM)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 500 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

#### 2. WIRKSTOFF

1 Durchstechflasche: 500 I.E. Octocog alfa, ca. 100 I.E./ml nach Rekonstitution.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (E421), Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid (E509), Trometamol, Polysorbat 80 (E433), Glutathion (reduziert). Lösungsmittel: sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke.  
Packungsbeilage beachten.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit 500 I.E Octocog alfa und 1 Durchstechflasche mit 5 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, vormontiert in das BAXJECT-III-System.

#### 5. ART DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.  
Nur zur einmaligen Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

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

Kann einmalig für maximal 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) gelagert werden.

Ende der 6-monatigen Lagerung bei Raumtemperatur:

Nach dem Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Innerhalb von drei Stunden nach Rekonstitution anwenden.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Manufacturing Austria AG

1221 Wien

Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/03/271/012

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

ADVATE 500

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b> |
|---------------------------------------------------------|

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF DEN BLISTERPACKUNGEN ODER STREIFEN****ETIKETT DER BLISTERPACKUNG (BAXJECT-III-SYSTEM)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ADVATE 500 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Octocog alfa

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.  
Innerhalb von 3 Stunden nach der Rekonstitution verwenden.  
Nicht verwenden, wenn die Verpackung geöffnet oder beschädigt ist.  
Pulver-Durchstechflasche und 5 ml Lösungsmittel, eingesetzt in das BAXJECT-III-System.

**MINDESTANGABEN AUF DEN BLISTERPACKUNGEN ODER STREIFEN**  
**EINHEITENETIKETT (BAXJECT-III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ADVATE 500

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Manufacturing Austria AG

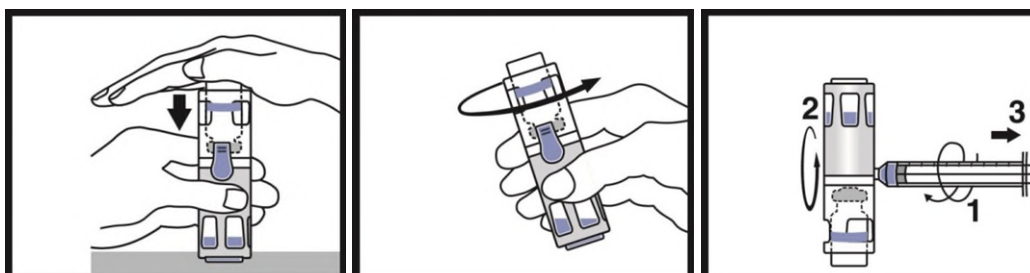
**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**





**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE DES PULVERS (BAXJECT-III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

ADVATE 500

**2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

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

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL**

**DURCHSTECHFLASCHE DES WASSERS FÜR INJEKTIONSZWECKE (BAXJECT-III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

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

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON (BAXJECT-II-GERÄT)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 1 000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

#### 2. WIRKSTOFF

1 Durchstechflasche: 1 000 I.E. Octocog alfa, ca. 200 I.E./ml nach Rekonstitution.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (E421), Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid (E509), Trometamol, Polysorbat 80 (E433), Glutathion (reduziert). Lösungsmittel: sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke.  
Packungsbeilage beachten.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit 1 000 I.E. Octocog alfa, 1 Durchstechflasche mit 5 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, 1 BAXJECT-II-Medizinprodukt.

#### 5. ART DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.  
Nur zur einmaligen Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

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

Kann einmalig für maximal 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) gelagert werden.

Ende der 6-monatigen Lagerung bei Raumtemperatur:

Nach dem Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Innerhalb von drei Stunden nach Rekonstitution anwenden.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Manufacturing Austria AG  
1221 Wien  
Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/03/271/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

ADVATE 1000

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b> |
|---------------------------------------------------------|

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****DURCHSTECHFLASCHE DES PULVERS (BAXJECT-II-GERÄT)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

ADVATE 1 000 I.E./5 ml Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
Octocog alfa  
Zur i.v. Anwendung.

**2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Vor der Anwendung Gebrauchsinformation lesen.  
Nur zur einmaligen Anwendung.

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

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

1 000 I.E. Octocog alfa

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL**

**DURCHSTECHFLASCHE DES WASSERS FÜR INJEKTIONSZWECKE (BAXJECT-II-GERÄT)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

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

5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON (BAXJECT-II-SYSTEM)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 1 000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

#### 2. WIRKSTOFF

1 Durchstechflasche: 1 000 I.E. Octocog alfa, ca. 200 I.E./ml nach Rekonstitution.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (E421), Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid (E509), Trometamol, Polysorbat 80 (E433), Glutathion (reduziert). Lösungsmittel: sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke.  
Packungsbeilage beachten.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit 1 000 I.E. Octocog alfa und 1 Durchstechflasche mit 5 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, vormontiert in das BAXJECT-III-System.

#### 5. ART DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.  
Nur zur einmaligen Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis



**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

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

Kann einmalig für maximal 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) gelagert werden.

Ende der 6-monatigen Lagerung bei Raumtemperatur:

Nach dem Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Innerhalb von drei Stunden nach Rekonstitution anwenden.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Manufacturing Austria AG

1221 Wien

Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/03/271/013

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

ADVATE 1000

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b> |
|---------------------------------------------------------|

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF DEN BLISTERPACKUNGEN ODER STREIFEN****ETIKETT DER BLISTERPACKUNG (BAXJECT-III-SYSTEM)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ADVATE 1 000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Octocog alfa

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.  
Innerhalb von 3 Stunden nach der Rekonstitution verwenden.  
Nicht verwenden, wenn die Verpackung geöffnet oder beschädigt ist.  
Pulver-Durchstechflasche und 5 ml Lösungsmittel, eingesetzt in das BAXJECT-III-System.

**MINDESTANGABEN AUF DEN BLISTERPACKUNGEN ODER STREIFEN**  
**EINHEITENETIKETT (BAXJECT-III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ADVATE 1 000

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Manufacturing Austria AG

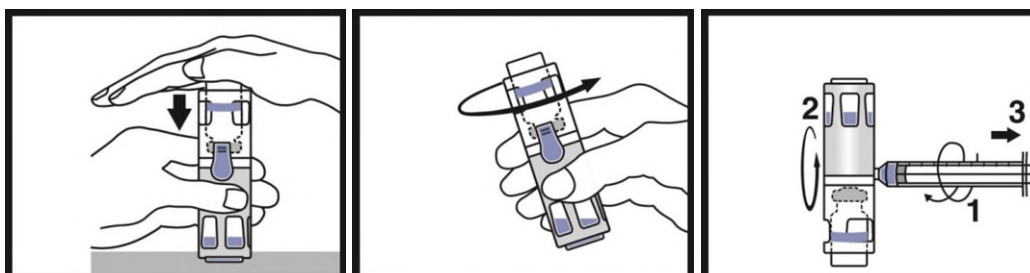
**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**



**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE DES PULVERS (BAXJECT-III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

ADVATE 1 000

**2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

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

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL**

**DURCHSTECHFLASCHE DES WASSERS FÜR INJEKTIONSZWECKE (BAXJECT-III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

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

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON (BAXJECT-II-GERÄT)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 1 500 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

#### 2. WIRKSTOFF

1 Durchstechflasche: 1 500 I.E. Octocog alfa, ca. 300 I.E./ml nach Rekonstitution.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (E421), Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid (E509), Trometamol, Polysorbat 80 (E433), Glutathion (reduziert). Lösungsmittel: sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke.  
Packungsbeilage beachten.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit 1 500 I.E. Octocog alfa, 1 Durchstechflasche mit 5 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, 1 BAXJECT-II-Medizinprodukt.

#### 5. ART DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.  
Nur zur einmaligen Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

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

Kann einmalig für maximal 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) gelagert werden.

Ende der 6-monatigen Lagerung bei Raumtemperatur:

Nach dem Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Innerhalb von drei Stunden nach Rekonstitution anwenden.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Manufacturing Austria AG

1221 Wien

Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/03/271/004

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

ADVATE 1500



|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b> |
|---------------------------------------------------------|

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****DURCHSTECHFLASCHE DES PULVERS (BAXJECT-II-GERÄT)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

ADVATE 1 500 I.E./5 ml Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
Octocog alfa  
Zur i.v. Anwendung.

**2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Vor der Anwendung Gebrauchsinformation lesen.  
Nur zur einmaligen Anwendung.

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

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

1 500 I.E. Octocog alfa

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL**

**DURCHSTECHFLASCHE DES WASSERS FÜR INJEKTIONSZWECKE (BAXJECT-II-GERÄT)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

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

5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON (BAXJECT-III-SYSTEM)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 1 500 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

#### 2. WIRKSTOFF

1 Durchstechflasche: 1 500 I.E. Octocog alfa, ca. 300 I.E./ml nach Rekonstitution.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (E421), Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid (E509), Trometamol, Polysorbat 80 (E433), Glutathion (reduziert). Lösungsmittel: sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke.  
Packungsbeilage beachten.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit 1 500 I.E. Octocog alfa und 1 Durchstechflasche mit 5 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, vormontiert in das 1 BAXJECT-III-System.

#### 5. ART DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.  
Nur zur einmaligen Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

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

Kann einmalig für maximal 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) gelagert werden.

Ende der 6-monatigen Lagerung bei Raumtemperatur:

Nach dem Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Innerhalb von drei Stunden nach Rekonstitution anwenden.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Manufacturing Austria AG

1221 Wien

Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/03/271/014

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

ADVATE 1500

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b> |
|---------------------------------------------------------|

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF DEN BLISTERPACKUNGEN ODER STREIFEN****ETIKETT DER BLISTERPACKUNG (BAXJECT-III-SYSTEM)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ADVATE 1 500 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Octocog alfa

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.  
Innerhalb von 3 Stunden nach der Rekonstitution verwenden.  
Nicht verwenden, wenn die Verpackung geöffnet oder beschädigt ist.  
Pulver-Durchstechflasche und 5 ml Lösungsmittel, eingesetzt in das BAXJECT-III-System.

**MINDESTANGABEN AUF DEN BLISTERPACKUNGEN ODER STREIFEN**  
**EINHEITENETIKETT (BAXJECT-III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ADVATE 1 500

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Manufacturing Austria AG

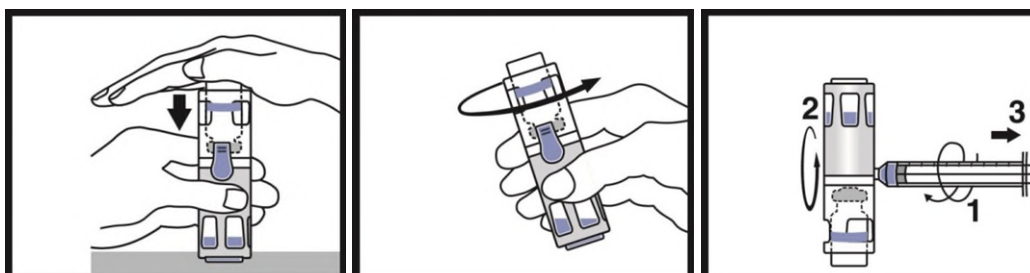
**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**





**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE DES PULVERS (BAXJECT-III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

ADVATE 1 500

**2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

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

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL**

**DURCHSTECHFLASCHE DES WASSERS FÜR INJEKTIONSZWECKE (BAXJECT-III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

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

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON (BAXJECT-II-GERÄT)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 2 000 I.E./5 ml. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

#### 2. WIRKSTOFF

1 Durchstechflasche: 2 000 I.E. Octocog alfa, ca. 400 I.E./ml nach Rekonstitution.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (E421), Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid (E509), Trometamol, Polysorbat 80 (E433), Glutathion (reduziert). Lösungsmittel: sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke.  
Packungsbeilage beachten.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit 2 000 I.E. Octocog alfa, 1 Durchstechflasche mit 5 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, 1 BAXJECT-II-Medizinprodukt.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.  
Nur zur einmaligen Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

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

Kann einmalig für maximal 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) gelagert werden.

Ende der 6-monatigen Lagerung bei Raumtemperatur:

Nach dem Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Innerhalb von drei Stunden nach Rekonstitution anwenden.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Manufacturing Austria AG

1221 Wien

Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/03/271/005

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

ADVATE 2000

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b> |
|---------------------------------------------------------|

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****DURCHSTECHFLASCHE DES PULVERS (BAXJECT-II-GERÄT)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

ADVATE 2 000 I.E./5 ml Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
Octocog alfa  
Zur i.v. Anwendung.

**2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Vor der Anwendung Gebrauchsinformation lesen.  
Nur zur einmaligen Anwendung.

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

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

2 000 I.E. Octocog alfa

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL**

**DURCHSTECHFLASCHE DES WASSERS FÜR INJEKTIONSZWECKE (BAXJECT-II-GERÄT)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

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

5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON (BAXJECT-III-SYSTEM)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 2 000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

#### 2. WIRKSTOFF

1 Durchstechflasche: 2 000 I.E. Octocog alfa, ca. 400 I.E./ml nach Rekonstitution.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (E421), Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid (E509), Trometamol, Polysorbat 80 (E433), Glutathion (reduziert). Lösungsmittel: sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke.  
Packungsbeilage beachten.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit 2 000 I.E. Octocog alfa und 1 Durchstechflasche mit 5 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, vormontiert in das BAXJECT-III-System.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.  
Nur zur einmaligen Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis



**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

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

Kann einmalig für maximal 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) gelagert werden.

Ende der 6- monatigen Lagerung bei Raumtemperatur:

Nach dem Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Innerhalb von drei Stunden nach Rekonstitution anwenden.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Manufacturing Austria AG

1221 Wien

Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/03/271/015

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

ADVATE 2000

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b> |
|---------------------------------------------------------|

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF DEN BLISTERPACKUNGEN ODER STREIFEN****EINHEITENETIKETT (BAXJECT-III-SYSTEM)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ADVATE 2 000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Octocog alfa

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.  
Innerhalb von 3 Stunden nach der Rekonstitution verwenden.  
Nicht verwenden, wenn die Verpackung geöffnet oder beschädigt ist.  
Pulver-Durchstechflasche und 5 ml Lösungsmittel, eingesetzt in das BAXJECT-III-System.

**MINDESTANGABEN AUF DEN BLISTERPACKUNGEN ODER STREIFEN**  
**EINHEITENETIKETT (BAXJECT-III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ADVATE 2 000

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Manufacturing Austria AG

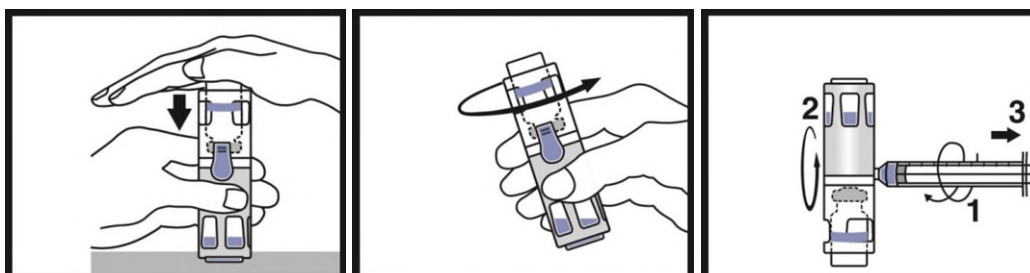
**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**



**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE DES PULVERS (BAXJECT-III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

ADVATE 2 000

**2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

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

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL**

**DURCHSTECHFLASCHE DES WASSERS FÜR INJEKTIONSZWECKE (BAXJECT-III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

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

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON (BAXJECT-II-GERÄT)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 3 000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

#### 2. WIRKSTOFF

1 Durchstechflasche: 3 000 I.E. Octocog alfa, ca. 600 I.E./ml nach Rekonstitution.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (E421), Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid (E509), Trometamol, Polysorbat 80 (E433), Glutathion (reduziert). Lösungsmittel: sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke.  
Packungsbeilage beachten.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit 3 000 I.E. Octocog alfa, 1 Durchstechflasche mit 5 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, 1 BAXJECT-II-Medizinprodukt.

#### 5. ART DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.  
Nur zur einmaligen Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

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

Kann einmalig für maximal 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) gelagert werden.

Ende der 6-monatigen Lagerung bei Raumtemperatur:

Nach dem Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Innerhalb von drei Stunden nach Rekonstitution anwenden.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Manufacturing Austria AG

1221 Wien

Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/03/271/006

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

ADVATE 3000



|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b> |
|---------------------------------------------------------|

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****DURCHSTECHFLASCHE DES PULVERS (BAXJECT-II-GERÄT)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

ADVATE 3 000 I.E./5 ml Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
Octocog alfa  
Zur i.v. Anwendung.

**2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Vor der Anwendung Gebrauchsinformation lesen.  
Nur zur einmaligen Anwendung.

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

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

3 000 I.E. Octocog alfa

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL**

**DURCHSTECHFLASCHE DES WASSERS FÜR INJEKTIONSZWECKE (BAXJECT-II-GERÄT)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

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

5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON (BAXJECT-III-SYSTEM)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 3 000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

#### 2. WIRKSTOFF

1 Durchstechflasche: 3 000 I.E. Octocog alfa, ca. 600 I.E./ml nach Rekonstitution.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (E421), Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid (E509), Trometamol, Polysorbat 80 (E433), Glutathion (reduziert). Lösungsmittel: sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke.  
Packungsbeilage beachten.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit 3 000 I.E. Octocog alfa und 1 Durchstechflasche mit 5 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, vormontiert in das BAXJECT-III-System.

#### 5. ART DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.  
Nur zur einmaligen Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

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

Kann einmalig für maximal 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) gelagert werden.

Ende der 6-monatigen Lagerung bei Raumtemperatur:

Nach dem Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Innerhalb von drei Stunden nach Rekonstitution anwenden.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Manufacturing Austria AG

1221 Wien

Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/03/271/016

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

ADVATE 3000

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b> |
|---------------------------------------------------------|

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF DEN BLISTERPACKUNGEN ODER STREIFEN****ETIKETT DER BLISTERPACKUNG (BAXJECT-III-SYSTEM)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ADVATE 3 000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.  
Octocog alfa

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.  
Innerhalb von 3 Stunden nach der Rekonstitution verwenden.  
Nicht verwenden, wenn die Verpackung geöffnet oder beschädigt ist.  
Pulver-Durchstechflasche und 5 ml Lösungsmittel, eingesetzt in das BAXJECT-III-System.

**MINDESTANGABEN AUF DEN BLISTERPACKUNGEN ODER STREIFEN**  
**EINHEITENETIKETT (BAXJECT-III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ADVATE 3 000

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Manufacturing Austria AG

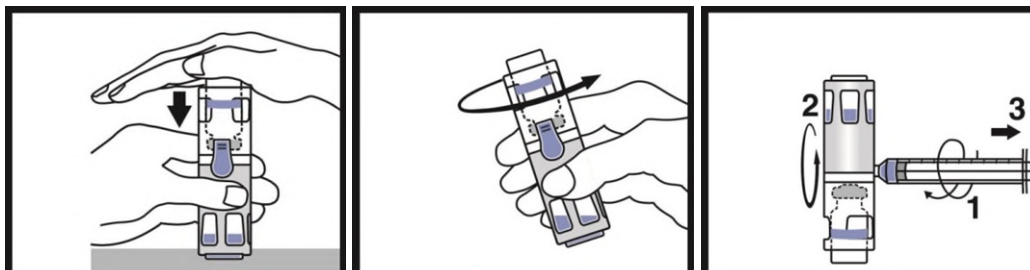
**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**





**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE DES PULVERS (BAXJECT-III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

ADVATE 3 000

**2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

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

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL**

**DURCHSTECHFLASCHE DES WASSERS FÜR INJEKTIONSZWECKE (BAXJECT-III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

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

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON (BAXJECT-II-GERÄT)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 250 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

#### 2. WIRKSTOFF

1 Durchstechflasche: 250 I.E. Octocog alfa, ca. 125 I.E./ml nach Rekonstitution.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (E421), Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid (E509), Trometamol, Polysorbat 80 (E433), Glutathion (reduziert). Lösungsmittel: sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke.  
Packungsbeilage beachten.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit 250 I.E. Octocog alfa, 1 Durchstechflasche mit 2 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, 1 BAXJECT-II-Medizinprodukt.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.  
Nur zur einmaligen Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

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

Kann einmalig für maximal 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) gelagert werden.

Ende der 6-monatigen Lagerung bei Raumtemperatur:

Nach dem Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Innerhalb von drei Stunden nach Rekonstitution anwenden.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Manufacturing Austria AG

1221 Wien

Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/03/271/007

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

ADVATE 250

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b> |
|---------------------------------------------------------|

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****DURCHSTECHFLASCHE DES PULVERS (BAXJECT-II-GERÄT)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

ADVATE 250 I.E./2 ml Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
Octocog alfa  
Zur i.v. Anwendung.

**2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Vor der Anwendung Gebrauchsinformation lesen.  
Nur zur einmaligen Anwendung.

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

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

250 I.E. Octocog alfa

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL**

**DURCHSTECHFLASCHE DES WASSERS FÜR INJEKTIONSZWECKE (BAXJECT-II-GERÄT)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

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

2 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON (BAXJECT-III-SYSTEM)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 250 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

#### 2. WIRKSTOFF

1 Durchstechflasche: 250 I.E. Octocog alfa, ca. 125 I.E./ml nach Rekonstitution.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (E421), Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid (E509), Trometamol, Polysorbat 80 (E433), Glutathion (reduziert). Lösungsmittel: sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke.  
Packungsbeilage beachten.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit 250 I.E. Octocog alfa und 1 Durchstechflasche mit 2 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, vormontiert in das BAXJECT-III-System.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.  
Nur zur einmaligen Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis



**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

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

Kann einmalig für maximal 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) gelagert werden.

Ende der 6-monatigen Lagerung bei Raumtemperatur:

Nach dem Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Innerhalb von drei Stunden nach Rekonstitution anwenden.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Manufacturing Austria AG

1221 Wien

Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/03/271/017

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

ADVATE 250

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b> |
|---------------------------------------------------------|

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF DEN BLISTERPACKUNGEN ODER STREIFEN**

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

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ADVATE 250 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Octocog alfa

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.  
Innerhalb von 3 Stunden nach der Rekonstitution verwenden.  
Nicht verwenden, wenn die Verpackung geöffnet oder beschädigt ist.  
Pulver-Durchstechflasche und 2 ml Lösungsmittel, eingesetzt in das BAXJECT-III-System.

**MINDESTANGABEN AUF DEN BLISTERPACKUNGEN ODER STREIFEN**  
**EINHEITENETIKETT (BAXJECT-III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ADVATE 250

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Manufacturing Austria AG

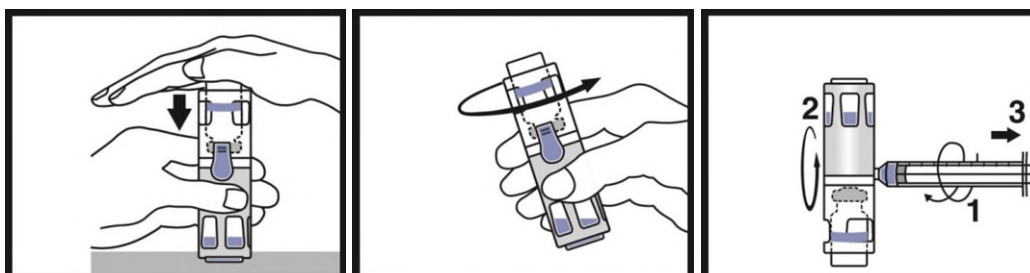
**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**



**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE DES PULVERS (BAXJECT-III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

ADVATE 250

**2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

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

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL**

**DURCHSTECHFLASCHE DES WASSERS FÜR INJEKTIONSZWECKE (BAXJECT-III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

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

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON (BAXJECT-II-GERÄT)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 500 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

#### 2. WIRKSTOFF

1 Durchstechflasche: 500 I.E. Octocog alfa, ca. 250 I.E./ml nach Rekonstitution.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (E421), Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid (E509), Trometamol, Polysorbat 80 (E433), Glutathion (reduziert). Lösungsmittel: sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke:  
Packungsbeilage beachten.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit 500 I.E. Octocog alfa, 1 Durchstechflasche mit 2 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, 1 BAXJECT-II-Medizinprodukt.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.  
Nur zur einmaligen Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

## **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

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

Kann einmalig für maximal 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) gelagert werden.

Ende der 6-monatigen Lagerung bei Raumtemperatur:

Nach dem Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Innerhalb von drei Stunden nach Rekonstitution anwenden.

## **10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

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

Takeda Manufacturing Austria AG

1221 Wien

Österreich

## **12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/03/271/008

## **13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

## **14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

## **15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

## **16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

ADVATE 500



|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b> |
|---------------------------------------------------------|

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****DURCHSTECHFLASCHE DES PULVERS (BAXJECT-II-GERÄT)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

ADVATE 500 I.E./2 ml Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
Octocog alfa  
Zur i.v. Anwendung.

**2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Vor der Anwendung Gebrauchsinformation lesen.  
Nur zur einmaligen Anwendung.

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

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

500 I.E. Octocog alfa

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL**

**DURCHSTECHFLASCHE DES WASSERS FÜR INJEKTIONSZWECKE (BAXJECT-II-GERÄT)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

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

2 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON (BAXJECT-III-SYSTEM)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 500 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

#### 2. WIRKSTOFF

1 Durchstechflasche: 500 I.E. Octocog alfa, ca. 250 I.E./ml nach Rekonstitution.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (E421), Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid (E509), Trometamol, Polysorbat 80 (E433), Glutathion (reduziert). Lösungsmittel: sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke.  
Packungsbeilage beachten.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit 500 I.E. Octocog alfa und 1 Durchstechflasche mit 2 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, vormontiert in das BAXJECT-III-System.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.  
Nur zur einmaligen Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

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

Kann einmalig für maximal 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) gelagert werden.

Ende der 6-monatigen Lagerung bei Raumtemperatur:

Nach dem Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Innerhalb von drei Stunden nach Rekonstitution anwenden.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Manufacturing Austria AG

1221 Wien

Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/03/271/018

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

ADVATE 500

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b> |
|---------------------------------------------------------|

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF DEN BLISTERPACKUNGEN ODER STREIFEN****ETIKETT DER BLISTERPACKUNG (BAXJECT-III-SYSTEM)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ADVATE 500 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Octocog alfa

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.  
Innerhalb von 3 Stunden nach der Rekonstitution verwenden.  
Nicht verwenden, wenn die Verpackung geöffnet oder beschädigt ist.  
Pulver-Durchstechflasche und 2 ml Lösungsmittel, eingesetzt in das BAXJECT-III-System.

**MINDESTANGABEN AUF DEN BLISTERPACKUNGEN ODER STREIFEN**  
**EINHEITENETIKETT (BAXJECT-III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ADVATE 500

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Manufacturing Austria AG

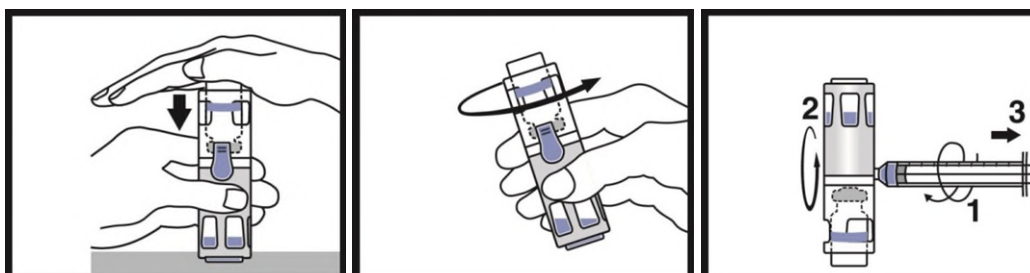
**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**





**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE DES PULVERS (BAXJECT-III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

ADVATE 500

**2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

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

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL**

**DURCHSTECHFLASCHE DES WASSERS FÜR INJEKTIONSZWECKE (BAXJECT-III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

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

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON (BAXJECT-II-GERÄT)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 1 000 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

#### 2. WIRKSTOFF

1 Durchstechflasche: 1 000 I.E. Octocog alfa, ca. 500 I.E./ml nach Rekonstitution.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (E421), Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid (E509), Trometamol, Polysorbat 80 (E433), Glutathion (reduziert). Lösungsmittel: sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke.  
Packungsbeilage beachten.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit 1 000 I.E. Octocog alfa, 1 Durchstechflasche mit 2 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, 1 BAXJECT-II-Medizinprodukt.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.  
Nur zur einmaligen Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

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

Kann einmalig für maximal 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) gelagert werden.

Ende der 6- monatigen Lagerung bei Raumtemperatur:

Nach dem Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Innerhalb von drei Stunden nach Rekonstitution anwenden.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Manufacturing Austria AG

1221 Wien

Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/03/271/009

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

ADVATE 1000

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b> |
|---------------------------------------------------------|

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****DURCHSTECHFLASCHE DES PULVERS (BAXJECT-II-GERÄT)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

ADVATE 1 000 I.E./2 ml Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
Octocog alfa  
Zur i.v. Anwendung.

**2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Vor der Anwendung Gebrauchsinformation lesen.  
Nur zur einmaligen Anwendung.

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

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

1 000 I.E. Octocog alfa

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL**

**DURCHSTECHFLASCHE DES WASSERS FÜR INJEKTIONSZWECKE (BAXJECT-II-GERÄT)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

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

2 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON (BAXJECT-III-SYSTEM)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 1 000 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

#### 2. WIRKSTOFF

1 Durchstechflasche: 1 000 I.E. Octocog alfa, ca. 500 I.E./ml nach Rekonstitution.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (E421), Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid (E509), Trometamol, Polysorbat 80 (E433), Glutathion (reduziert). Lösungsmittel: sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke.  
Packungsbeilage beachten.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit 1 000 I.E. Octocog alfa und 1 Durchstechflasche mit 2 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, vormontiert in das BAXJECT-III-System.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.  
Nur zur einmaligen Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis



**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

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

Kann einmalig für maximal 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) gelagert werden.

Ende der 6-monatigen Lagerung bei Raumtemperatur:

Nach dem Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Innerhalb von drei Stunden nach Rekonstitution anwenden.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Manufacturing Austria AG  
1221 Wien  
Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/03/271/019

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

ADVATE 1000

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b> |
|---------------------------------------------------------|

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF DEN BLISTERPACKUNGEN ODER STREIFEN**

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

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ADVATE 1 000 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Octocog alfa

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.  
Innerhalb von 3 Stunden nach der Rekonstitution verwenden.  
Nicht verwenden, wenn die Verpackung geöffnet oder beschädigt ist.  
Pulver-Durchstechflasche und 2 ml Lösungsmittel, eingesetzt in das BAXJECT-III-System.

**MINDESTANGABEN AUF DEN BLISTERPACKUNGEN ODER STREIFEN**  
**EINHEITENETIKETT (BAXJECT-III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ADVATE 1 000

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Manufacturing Austria AG

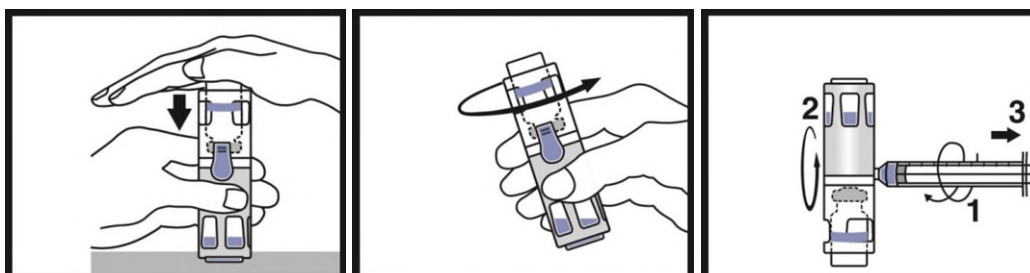
**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**



**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE DES PULVERS (BAXJECT-III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

ADVATE 1 000

**2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

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

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL**

**DURCHSTECHFLASCHE DES WASSERS FÜR INJEKTIONSZWECKE (BAXJECT-III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

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

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON (BAXJECT-II-GERÄT)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 1 500 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

#### 2. WIRKSTOFF

1 Durchstechflasche: 1 500 I.E. Octocog alfa, ca. 750 I.E./ml nach Rekonstitution.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (E421), Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid (E509), Trometamol, Polysorbat 80 (E433), Glutathion (reduziert). Lösungsmittel: sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke:  
Packungsbeilage beachten.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit 1 500 I.E. Octocog alfa, 1 Durchstechflasche mit 2 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, 1 BAXJECT-II-Gerät.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.  
Nur zur einmaligen Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

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

Kann einmalig für maximal 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) gelagert werden.

Ende der 6-monatigen Lagerung bei Raumtemperatur:

Nach dem Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Innerhalb von drei Stunden nach Rekonstitution anwenden.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Manufacturing Austria AG

1221 Wien

Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/03/271/010

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

ADVATE 1500



|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b> |
|---------------------------------------------------------|

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****DURCHSTECHFLASCHE DES PULVERS (BAXJECT-II-GERÄT)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

ADVATE 1 500 I.E./2 ml Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
Octocog alfa  
Zur i.v. Anwendung.

**2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Vor der Anwendung Gebrauchsinformation lesen.  
Nur zur einmaligen Anwendung.

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

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

1 500 I.E. Octocog alfa

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL**

**DURCHSTECHFLASCHE DES WASSERS FÜR INJEKTIONSZWECKE (BAXJECT-II-GERÄT)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

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

2 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON (BAXJECT-III-SYSTEM)

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADVATE 1 500 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

#### 2. WIRKSTOFF

1 Durchstechflasche: 1 500 I.E. Octocog alfa, ca. 750 I.E./ml nach Rekonstitution.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (E421), Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid (E509), Trometamol, Polysorbat 80 (E433), Glutathion (reduziert). Lösungsmittel: sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke.  
Packungsbeilage beachten.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Inhalt: 1 Durchstechflasche mit 1 500 I.E. Octocog alfa und 1 Durchstechflasche mit 2 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke, vormontiert in das 1 BAXJECT-III-System.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.  
Nur zur einmaligen Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

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

Kann einmalig für maximal 6 Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) gelagert werden.

Ende der 6-monatigen Lagerung bei Raumtemperatur:

Nach dem Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Innerhalb von drei Stunden nach Rekonstitution anwenden.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Manufacturing Austria AG

1221 Wien

Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/03/271/020

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

ADVATE 1500

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b> |
|---------------------------------------------------------|

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF DEN BLISTERPACKUNGEN ODER STREIFEN**

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

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ADVATE 1 500 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
Octocog alfa

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Manufacturing Austria AG

**3. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution.  
Innerhalb von 3 Stunden nach der Rekonstitution verwenden.  
Nicht verwenden, wenn die Verpackung geöffnet oder beschädigt ist.  
Pulver-Durchstechflasche und 2 ml Lösungsmittel, eingesetzt in das BAXJECT-III-System.

**MINDESTANGABEN AUF DEN BLISTERPACKUNGEN ODER STREIFEN**  
**EINHEITENETIKETT (BAXJECT-III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ADVATE 1 500

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Manufacturing Austria AG

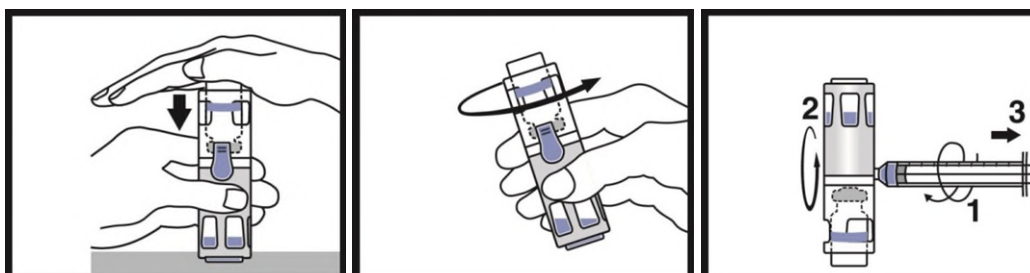
**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**





**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**DURCHSTECHFLASCHE DES PULVERS (BAXJECT-III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

ADVATE 1 500

**2. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

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

**6. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER DURCHSTECHFLASCHE MIT DEM LÖSUNGSMITTEL**

**DURCHSTECHFLASCHE DES WASSERS FÜR INJEKTIONSZWECKE (BAXJECT-III-SYSTEM)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

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

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

**ADVATE 250 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**  
**ADVATE 500 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**  
**ADVATE 1 000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**  
**ADVATE 1 500 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**  
**ADVATE 2 000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**  
**ADVATE 3 000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**

Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

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

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

### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

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

#### **1. Was ist ADVATE und wofür wird es angewendet?**

ADVATE enthält als arzneilich wirksamen Bestandteil Octocog alfa, Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen, hergestellt mittels rekombinanter DNS-Technologie. Faktor VIII ist notwendig, um im Blut Gerinnsel zu bilden und so Blutungen zu stoppen. Bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor-VIII-Mangel) fehlt er oder funktioniert nicht richtig.

ADVATE wird bei Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A (einer erblichen Blutgerinnungsstörung, die durch einen Mangel an Faktor VIII verursacht wird) zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungen eingesetzt.

ADVATE wird ohne Zusatz eines menschlichen oder tierischen Proteins während des gesamten Produktionsprozesses hergestellt.

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

##### **ADVATE darf nicht angewendet werden**

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

Im Zweifelsfall fragen Sie Ihren Arzt.

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie ADVATE anwenden. Informieren Sie Ihren Arzt wenn Sie kürzlich mit Faktor-VIII-Produkten behandelt wurden, besonders wenn Sie Inhibitoren entwickelt haben. Dann besteht nämlich ein erhöhtes Risiko, dass dies abermals auftritt. Inhibitoren sind neutralisierende Antikörper gegen Faktor VIII, die die Wirksamkeit von ADVATE, Blutungen zu verhindern oder zu kontrollieren, vermindern. Die Entwicklung von Inhibitoren ist eine bekannte Komplikation der Hämophilie A Behandlung. Falls Ihre Blutungen mit ADVATE nicht kontrolliert werden können, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.

Es besteht ein geringes Risiko, dass Sie eine anaphylaktische Reaktion (eine plötzliche, schwere allergische Reaktion) auf ADVATE entwickeln. Sie sollten über frühe Anzeichen einer solchen allergischen Reaktion wie Hautrötung, Ausschlag, Quaddelbildung, Juckreiz am ganzen Körper, Anschwellen von Lippen und Zunge, Atembeschwerden, pfeifendes Atmen, Engegefühl in der Brust, allgemeines Unwohlsein und Schwindel informiert sein. Diese Symptome können frühe Anzeichen eines anaphylaktischen Schocks darstellen, der zusätzlich folgende Symptome einschließen kann: extremer Schwindel, Bewusstseinsverlust und extreme Atembeschwerden.

Treten irgendwelche dieser Symptome auf, dann brechen Sie die Injektion sofort ab und kontaktieren Sie Ihren Arzt. Schwere Symptome wie z. B. Atembeschwerden und (Beinahe-) Ohnmacht benötigen eine sofortige Notfallbehandlung.

Wenn Sie einen Katheter (zentralvenösen Katheter) haben, über den dieses Arzneimittel in Ihren Blutkreislauf verabreicht werden kann, besteht bei Ihnen das Risiko, dass Sie katheterbedingte Infektionen oder Blutgerinnsel entwickeln.

Wenn Sie an einer Herzerkrankung leiden, informieren Sie bitte Ihren Arzt, da ein erhöhtes Risiko für Komplikationen bei der Blutgerinnung (Koagulation) besteht.

### *Patienten, die Faktor-VIII-Inhibitoren entwickeln*

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

## **Kinder und Jugendliche**

Die genannten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten sowohl für Erwachsene als auch für Kinder (im Alter von 0 bis 18 Jahren).

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

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

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

## **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

ADVATE hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

## **ADVATE enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Durchstechflasche. Dies entspricht 0,5 % der für einen Erwachsenen empfohlenen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

## **ADVATE enthält Polysorbat 80**

Dieses Arzneimittel enthält 0,5 mg Polysorbat 80 pro Durchstechflasche entsprechend 0,1 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen bzw. Ihrem Kind in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

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

Die Behandlung mit ADVATE wird von einem in der Behandlung von Hämophilie A erfahrenen Arzt eingeleitet.

Ihr Arzt wird Ihre Dosis ADVATE (in internationalen Einheiten oder I.E.) berechnen, abhängig von Ihrem körperlichen Befinden und Ihrem Körpergewicht, und ob es zur Vorbeugung oder zur Behandlung von Blutungen eingesetzt wird. Die Anwendungshäufigkeit hängt davon ab, wie gut ADVATE bei Ihnen wirkt. Normalerweise wird die Ersatztherapie mit ADVATE lebenslang durchgeführt.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach der mit Ihrem Arzt getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### Vorbeugung von Blutungen

Die übliche Dosierung mit Octocog alfa beträgt 20-40 I.E. pro kg Körpergewicht, verabreicht alle 2-3 Tage. In einigen Fällen jedoch können, besonders bei jüngeren Patienten, häufigere Injektionen oder höhere Dosen erforderlich sein.

#### Behandlung von Blutungen

Die Dosis von Octocog alfa wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht und den angestrebten Faktor-VIII-Spiegeln errechnet. Der erforderliche Faktor-VIII-Spiegel hängt von der Schwere und dem Ort der Blutung ab.

$$\text{Dosis (I.E.)} = \text{Körpergewicht (kg)} \times \text{erwünschter Faktor-VIII-Anstieg (\% \text{ des Normalwertes})} \times 0,5$$

Wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von ADVATE unzureichend ist, informieren Sie Ihren Arzt.

Ihr Arzt wird in regelmäßigen Abständen geeignete Labortests durchführen, um sicherzustellen, dass Sie ausreichende Faktor-VIII-Spiegel haben. Dies ist besonders bei größeren, chirurgischen Eingriffen wichtig.

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

Bei der Behandlung von Blutungen unterscheidet sich die Dosierung bei Kindern nicht von der Dosierung bei Erwachsenen. Bei Kindern unter 6 Jahren werden zur Vorbeugung von Blutungen Dosen zwischen 20 und 50 I.E. pro kg Körpergewicht drei- bis viermal wöchentlich empfohlen. Die Verabreichung von ADVATE an Kinder (intravenös) erfolgt genauso wie bei Erwachsenen. Für häufige Infusionen von Faktor-VIII-Produkten könnte das Anlegen eines zentralvenösen Zugangs (Katheter) notwendig werden.

## Wie ADVATE angewendet wird

ADVATE wird normalerweise vom Arzt oder dem Krankenpflegepersonal in eine Vene (intravenös) verabreicht. Wenn Sie selbst oder eine andere Person ADVATE verabreichen, darf dies nur nach einem entsprechenden Training geschehen. Am Ende der Packungsbeilage finden Sie genaue Informationen zur Selbstbehandlung.

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

Wenden Sie ADVATE immer genauso an, wie es Ihnen Ihr Arzt empfohlen hat. Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie nicht ganz sicher sind. Sollten Sie eine größere Menge angewendet haben, wenden Sie sich bitte schnellstmöglich an Ihren Arzt.

## Wenn Sie die Anwendung von ADVATE vergessen haben

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

## Wenn Sie die Anwendung von ADVATE abbrechen

Brechen Sie die Anwendung von ADVATE nicht ab, ohne Ihren Arzt zu befragen.

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

## 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Wenn **plötzliche, schwere (anaphylaktische) Nebenwirkungen** auftreten, **muss** die Injektion **sofort abgebrochen werden**. Sie müssen **sofort Kontakt mit Ihrem Arzt aufnehmen**, wenn Sie eines der folgenden Frühsymptome für allergische Reaktionen beobachten:

- Hautrötung, Ausschlag, Quaddelbildung, Juckreiz am ganzen Körper,
- Anschwellen von Lippen und Zunge,
- Atembeschwerden, pfeifendes Atmen, Engegefühl in der Brust,
- allgemeines Unwohlsein,
- Schwindel und Bewusstlosigkeit.

Schwere Nebenwirkungen einschließlich Atemnot und (Beinahe-) Ohnmachten erfordern eine sofortige Notfallbehandlung.

Bei Kindern, die zuvor noch nicht mit Faktor VIII behandelt wurden, kommt es sehr häufig (bei mehr als 1 von 10 Behandelten) zur Bildung von Inhibitor-Antikörpern (siehe Abschnitt 2). Bei Patienten, die bereits mit Faktor VIII behandelt wurden (mehr als 150 Behandlungstage) tritt dies nur gelegentlich auf (bei weniger als 1 von 100 Behandelten). Wenn dies passiert, können Ihre Arzneimittel bzw. die Ihres Kindes möglicherweise nicht mehr richtig wirken, und es kommt zu unstillbaren Blutungen. Wenn dies eintritt, sollten Sie sofort Ihren Arzt kontaktieren.

**Sehr häufige Nebenwirkungen** (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

Faktor-VIII-Inhibitoren (bei Kindern, die zuvor noch nicht mit Arzneimitteln mit Faktor VIII behandelt wurden).

**Häufige Nebenwirkungen** (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

Kopfschmerzen und Fieber.

**Gelegentliche Nebenwirkungen** (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

Faktor-VIII-Inhibitoren (bei Patienten, die bereits vorher mit Arzneimitteln mit Faktor VIII behandelt wurden [mehr als 150 Behandlungstage]), Schwindel, Grippe, Ohnmacht, anormal langsamer oder schneller Herzschlag, rote, juckende Pickel auf der Haut, Beklemmungsgefühl in der Brust, Bluterguss an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle, Juckreiz, verstärktes Schwitzen, ungewöhnliches Geschmacksempfinden, Hitzewallungen, Migräne, Gedächtnisstörungen, Schüttelfrost, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Kurzatmigkeit, rauher Hals, blaue Flecken, Zittern (Tremor), Abfall des Gerinnungsfaktor-VIII-Spiegels, Komplikationen oder blaue Flecken nach medizinischen Eingriffen, anormales Gefühl, Infektion der Lymphgefäße, Blässe, Augenentzündungen, Hautausschläge, Anschwellen von Füßen und Beinen, Hämatokritabfall, Anstieg bestimmter weißer Blutkörperchen (Monozyten) sowie Schmerzen im Oberbauch oder unteren Brustbereich

*In Verbindung mit Operationen*

Katheterinfektionen, geringere Anzahl der roten Blutkörperchen, Anschwellen von Gliedmaßen und Gelenken, verlängerte Blutung nach der Entfernung einer Drainage, verminderter Faktor-VIII-Spiegel und postoperative Hämatome.

*In Verbindung mit zentralvenösen Kathetern*

Katheterinfektionen, generalisierte Infektion (im gesamten Körper) und Blutgerinnsel am Katheter.

**Nebenwirkungen mit unbekannter Häufigkeit** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Potentiell lebensbedrohliche Reaktionen (Anaphylaxie) und andere allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen), allgemeine Störungen (Müdigkeit, Energielosigkeit).

### **Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern**

Außer der Bildung von Hemmkörpern bei nicht vorbehandelten Patienten (PUPs) und Komplikationen im Zusammenhang mit Kathetern wurden in den klinischen Studien keine altersspezifischen Unterschiede bei den Nebenwirkungen festgestellt.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

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

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

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).



Nicht einfrieren.

Während der Laufzeit kann die Pulverdurchstechflasche einmal für maximal sechs Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) aufbewahrt werden. In diesem Fall läuft die Haltbarkeit dieses Arzneimittels am Ende der sechs Monate oder an dem auf der Pulverdurchstechflasche aufgedruckten Datum ab, wobei jeweils der frühere Zeitpunkt maßgeblich ist. Bitte notieren Sie das Ende der 6-monatigen Raumtemperaturlagerung auf dem Umkarton. Das Arzneimittel darf nach der Lagerung bei Raumtemperatur nicht wieder gekühlt gelagert werden.

Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nur zur einmaligen Verwendung. Nicht verwendete Lösung ist sachgemäß zu entsorgen.

Das Arzneimittel unmittelbar nach dem vollständigen Lösen des Pulvers verbrauchen.

Nach dem Auflösen nicht wieder kühl lagern.

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

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

### **Was ADVATE enthält**

- Der arzneilich wirksame Bestandteil ist Octocog alfa (Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen, der mittels rekombinanter DNS-Technologie produziert wird). Jede Pulverdurchstechflasche enthält dem Namen entsprechend 250, 500, 1 000, 1 500, 2 000 oder 3 000 I.E. Octocog alfa.
- Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol (E421), Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid (E509), Trometamol, Polysorbat 80 (E433), Glutathion (reduziert). Siehe Abschnitt 2 „ADVATE enthält Natrium“ und „ADVATE enthält Polysorbat 80“.
- Die Lösungsmitteldurchstechflasche enthält 5 ml sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke.

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

ADVATE liegt als weiße bis gelbliche, pulvrige Substanz vor. Nach der Rekonstitution ist die Lösung klar, farblos und frei von Fremdpartikeln.

Jede Packung beinhaltet des Weiteren ein Gerät zur Rekonstitution (BAXJECT-II).

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Wien  
Österreich

### **Hersteller**

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### **België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium NV  
Tél/Tel: +32 2 464 06 11

### **Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070

medinfoEMEA@takeda.com

**България**

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

**Ελλάδα**

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ  
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

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**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21419070  
safety@drugsalesltd.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

**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

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMA@takeda.com

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

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

---

**Hinweise zur Auflösung und Verabreichung**

Beim Auflösen und bei der Anwendung sind aseptische Techniken erforderlich.

Benutzen Sie zum Auflösen ausschließlich das sterilisierte Wasser für Injektionszwecke und das Rekonstitutions-Gerät, das jeder Packung ADVATE beige packt ist. ADVATE darf nicht mit anderen Arzneimitteln oder Lösungen gemischt werden.

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von ADVATE den Namen und die Chargennummer des Produkts zu notieren.

**Hinweise zur Herstellung der Lösung**

- Nicht nach dem auf Durchstechflaschen und Umkarton angegebenen Verfalldatum verwenden.
  - Den BAXJECT-II-Gerätesatz nicht verwenden, wenn seine sterile Barriere durchbrochen, seine Verpackung beschädigt ist oder Zeichen einer Manipulation aufweist, wie in dem Symbol  angedeutet.
  - Nach dem Auflösen nicht kühlen.
1. Wenn das Produkt im Kühlschrank gelagert wird, beide Durchstechflaschen mit ADVATE-Pulver und Lösungsmittel aus dem Kühlschrank nehmen und Raumtemperatur (zwischen 15 °C und 25 °C) erreichen lassen.
  2. Hände sorgfältig mit Seife und warmem Wasser waschen.
  3. Schutzkappen von den Durchstechflaschen mit Pulver und Lösungsmittel entfernen.
  4. Gummistopfen mit Alkoholtupfern reinigen. Die Durchstechflaschen auf eine ebene Oberfläche stellen.

5. Die Verpackung des BAXJECT-II öffnen, indem die Schutzfolie abgezogen wird, ohne dabei den Packungsinhalt zu berühren (Abbildung a). Das Transfersystem nicht aus der Verpackung nehmen. Den BAXJECT-II-Gerätesatz nicht verwenden, wenn seine sterile Barriere durchbrochen, seine Verpackung beschädigt ist oder Zeichen einer Manipulation aufweist.
6. Die Öffnung nach unten drehen und den durchsichtigen Plastikdorn durch den Gummistopfen der Lösungsmitteldurchstechflasche drücken. Nun die Verpackung vom BAXJECT-II abnehmen (Abbildung b). Die blaue Schutzkappe nicht vom BAXJECT-II entfernen.
7. Zum Auflösen nur das beige packte sterilisierte Wasser für Injektionszwecke und das beige packte Rekonstitutionsset verwenden. Das System, bestehend aus dem BAXJECT-II und der Lösungsmitteldurchstechflasche, nun wenden, so dass sich die Lösungsmitteldurchstechflasche oben befindet. Den weißen Dorn des BAXJECT-II durch den Gummistopfen der ADVATE-Pulverdurchstechflasche drücken. Durch das Vakuum wird das Lösungsmittel in die ADVATE-Pulverdurchstechflasche gezogen (Abbildung c).
8. Vorsichtig schwenken bis die gesamte Substanz vollständig gelöst ist. Vergewissern Sie sich, dass sich das ADVATE-Pulver vollständig aufgelöst hat, da sonst nicht die gesamte rekonstituierte Lösung durch den Filter im BAXJECT-II gedrückt wird. Das Produkt löst sich rasch (üblicherweise in weniger als 1 Minute). Nach Rekonstitution soll die Lösung klar, farblos und frei von Fremdpartikeln sein.

Abbildung a

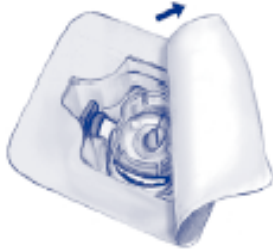


Abbildung b

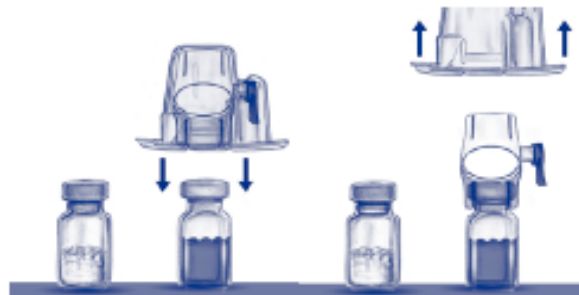


Abbildung c



## Hinweise zur Injektion

Zur Verabreichung eine Luer-Lock-Spritze benutzen.

### Wichtiger Hinweis:

- Nicht selbst verabreichen, bevor Sie das spezielle Training von Ihrem Arzt oder Ihrem Krankenpflegepersonal erhalten haben.
- Vor Verabreichung das Produkt auf Schwebeteilchen oder Verfärbung überprüfen. Die Lösung soll klar, farblos und frei von Fremdpartikeln sein.
- ADVATE nicht verwenden, wenn die Lösung trüb, nicht völlig klar oder nicht vollständig gelöst ist.

1. Die blaue Schutzkappe vom BAXJECT-II entfernen. **Keine Luft in die Spritze aufziehen.** Die Spritze an den BAXJECT-II anschließen (Abbildung d).
2. Das System umdrehen (mit der Konzentrat-Durchstechflasche nach oben). Die rekonstituierte Lösung durch langsames Zurückziehen des Kolbens in die Spritze aufziehen (Abbildung e).
3. Die Spritze entfernen.
4. Schließen Sie das Miniinfusionsset an die Spritze an und injizieren Sie die rekonstituierte Lösung in eine Vene. Die Lösung sollte langsam mit einer Infusionsgeschwindigkeit, die dem Patienten zuträglich ist und 10 ml pro Minute nicht überschreitet, verabreicht werden (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
5. Unverbrauchte Lösung sachgerecht entsorgen.

Abbildung d

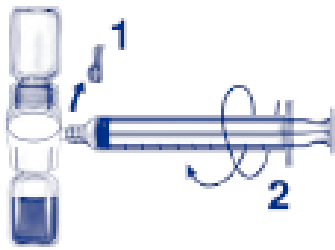
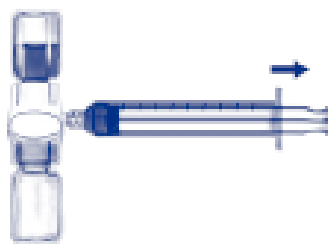


Abbildung e



Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

#### Bedarfsbehandlung

Im Falle von Blutungsereignissen sollte der Faktor-VIII-Spiegel innerhalb des entsprechenden Zeitraumes nicht unter den angegebenen Plasmaaktivitätswert (in % oder in I.E./dl) fallen. Die folgende Tabelle kann als Dosierungsanleitung bei Blutungsereignissen oder Operationen dienen.

Die Dosis und die Verabreichungshäufigkeit sollten dem individuellen klinischen Ansprechen des Patienten angepasst werden. Unter bestimmten Umständen (d. h. Vorliegen eines niedrig-titrigen Inhibitors) können höhere Dosen, als gemäß der Formel errechnet, erforderlich sein.

**Tabelle 1. Dosierungsanleitung bei Blutungsereignissen und Operationen**

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

| <b>Grad der Blutung /<br/>Art des chirurgischen<br/>Eingriffs</b> | <b>Erforderlicher<br/>Faktor-VIII-Plasmaspiegel<br/>(% oder I.E./dl)</b> | <b>Häufigkeit der Dosierung (Stunden) /<br/>Behandlungsdauer (Tage)</b>                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Größere Eingriffe</i>                                          | 80-100<br>(prä- und postoperativ)                                        | Injektion alle 8-24 Stunden<br>(6-24 Stunden bei Patienten<br>unter 6 Jahren) bis zu angemessener<br>Wundheilung wiederholen, dann<br>Therapie für noch mind. 7 Tage<br>fortsetzen, um eine Faktor-VIII-Aktivität<br>von 30-60% (I.E./dl) aufrechtzuerhalten. |

### Prophylaxe

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

In einigen Fällen jedoch können, besonders bei jüngeren Patienten, häufigere Injektionen oder höhere Dosen erforderlich sein.

### Kinder und Jugendliche

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

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

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

**ADVATE 1 000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**

**ADVATE 1 500 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**

**ADVATE 2 000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**

**ADVATE 3 000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**

Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

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

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

### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

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

#### **1. Was ist ADVATE und wofür wird es angewendet?**

ADVATE enthält als arzneilich wirksamen Bestandteil Octocog alfa, Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen, hergestellt mittels rekombinanter DNS-Technologie. Faktor VIII ist notwendig, um im Blut

Gerinnsel zu bilden und so Blutungen zu stoppen. Bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor-VIII-Mangel) fehlt er oder funktioniert nicht richtig.

ADVATE wird bei Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A (einer erbten Blutgerinnungsstörung, die durch einen Mangel an Faktor VIII verursacht wird) zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungen eingesetzt.

ADVATE wird ohne Zusatz eines menschlichen oder tierischen Proteins während des gesamten Produktionsprozesses hergestellt.

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

### **ADVATE darf nicht angewendet werden**

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

Im Zweifelsfall fragen Sie Ihren Arzt.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie ADVATE anwenden. Informieren Sie Ihren Arzt wenn Sie kürzlich mit Faktor-VIII-Produkten behandelt wurden, besonders wenn Sie Inhibitoren entwickelt haben. Dann besteht nämlich ein erhöhtes Risiko, dass dies abermals auftritt. Inhibitoren sind neutralisierende Antikörper gegen Faktor VIII, die die Wirksamkeit von ADVATE, Blutungen zu verhindern oder zu kontrollieren, vermindern. Die Entwicklung von Inhibitoren ist eine bekannte Komplikation der Hämophilie A Behandlung. Falls Ihre Blutungen mit ADVATE nicht kontrolliert werden können, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.

Es besteht ein geringes Risiko, dass Sie eine anaphylaktische Reaktion (eine plötzliche, schwere allergische Reaktion) auf ADVATE entwickeln. Sie sollten über frühe Anzeichen einer solchen allergischen Reaktion wie Hautrötung, Ausschlag, Quaddelbildung, Juckreiz am ganzen Körper, Anschwellen von Lippen und Zunge, Atembeschwerden, pfeifendes Atmen, Engegefühl in der Brust, allgemeines Unwohlsein und Schwindel informiert sein. Diese Symptome können frühe Anzeichen eines anaphylaktischen Schocks darstellen, der zusätzlich folgende Symptome einschließen kann: extremer Schwindel, Bewusstseinsverlust und extreme Atembeschwerden.

Treten irgendwelche dieser Symptome auf, dann brechen Sie die Injektion sofort ab und kontaktieren Sie Ihren Arzt. Schwere Symptome wie z. B. Atembeschwerden und (Beinahe-) Ohnmacht benötigen eine sofortige Notfallbehandlung.

Wenn Sie einen Katheter (zentralvenösen Katheter) haben, über den dieses Arzneimittel in Ihren Blutkreislauf verabreicht werden kann, besteht bei Ihnen das Risiko, dass Sie katheterbedingte Infektionen oder Blutgerinnsel entwickeln.

Wenn Sie an einer Herzerkrankung leiden, informieren Sie bitte Ihren Arzt, da ein erhöhtes Risiko für Komplikationen bei der Blutgerinnung (Koagulation) besteht.

### *Patienten, die Faktor-VIII-Inhibitoren entwickeln*

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

## **Kinder und Jugendliche**

Die genannten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten sowohl für Erwachsene als auch für Kinder (im Alter von 0 bis 18 Jahren).

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

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

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

## **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

ADVATE hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

## **ADVATE enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Durchstechflasche. Dies entspricht 0,5 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

## **ADVATE enthält Polysorbat 80**

Dieses Arzneimittel enthält 0,5 mg Polysorbat 80 pro Durchstechflasche entsprechend 0,1 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen bzw. Ihrem Kind in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

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

Die Behandlung mit ADVATE wird von einem in der Behandlung von Hämophilie A erfahrenen Arzt eingeleitet.

Ihr Arzt wird Ihre Dosis ADVATE (in internationalen Einheiten oder I.E.) berechnen, abhängig von Ihrem körperlichen Befinden und Ihrem Körpergewicht, und ob es zur Vorbeugung oder zur Behandlung von Blutungen eingesetzt wird. Die Anwendungshäufigkeit hängt davon ab, wie gut ADVATE bei Ihnen wirkt. Normalerweise wird die Ersatztherapie mit ADVATE lebenslang durchgeführt.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach der mit Ihrem Arzt getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### Vorbeugung von Blutungen

Die übliche Dosierung mit Octocog alfa beträgt 20-40 I.E. pro kg Körpergewicht, verabreicht alle 2-3 Tage. In einigen Fällen jedoch können, besonders bei jüngeren Patienten, häufigere Injektionen oder höhere Dosen erforderlich sein.



## Behandlung von Blutungen

Die Dosis von Octocog alfa wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht und den angestrebten Faktor-VIII-Spiegeln errechnet. Der erforderliche Faktor-VIII-Spiegel hängt von der Schwere und dem Ort der Blutung ab.

$$\text{Dosis (I.E.)} = \text{Körpergewicht (kg)} \times \text{erwünschter Faktor-VIII-Anstieg (\% des Normalwertes)} \times 0,5$$

Wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von ADVATE unzureichend ist, informieren Sie Ihren Arzt.

Ihr Arzt wird in regelmäßigen Abständen geeignete Labortests durchführen, um sicherzustellen, dass Sie ausreichende Faktor-VIII-Spiegel haben. Dies ist besonders bei größeren, chirurgischen Eingriffen wichtig.

## **Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

Bei der Behandlung von Blutungen unterscheidet sich die Dosierung bei Kindern nicht von der Dosierung bei Erwachsenen. Bei Kindern unter 6 Jahren werden zur Vorbeugung von Blutungen Dosen zwischen 20 und 50 I.E. pro kg Körpergewicht drei bis viermal wöchentlich empfohlen. Die Verabreichung von ADVATE an Kinder (intravenös) erfolgt genauso wie bei Erwachsenen. Für häufige Infusionen von Faktor-VIII-Produkten könnte das Anlegen eines zentralvenösen Zugangs (Katheter) notwendig werden.

## **Wie ADVATE angewendet wird**

ADVATE wird normalerweise vom Arzt oder dem Krankenpflegepersonal in eine Vene (intravenös) verabreicht. Wenn Sie selbst oder eine andere Person ADVATE verabreichen, darf dies nur nach einem entsprechenden Training geschehen. Am Ende der Packungsbeilage finden Sie genaue Informationen zur Selbstbehandlung.

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

Wenden Sie ADVATE immer genauso an, wie es Ihnen Ihr Arzt empfohlen hat. Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie nicht ganz sicher sind. Sollten Sie eine größere Menge angewendet haben, wenden Sie sich bitte schnellstmöglich an Ihren Arzt.

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

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

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

Brechen Sie die Anwendung von ADVATE nicht ab, ohne Ihren Arzt zu befragen.

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

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

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

Wenn **plötzliche, schwere (anaphylaktische) Nebenwirkungen** auftreten, **muss** die Injektion **sofort abgebrochen werden**. Sie müssen **sofort Kontakt mit Ihrem Arzt aufnehmen**, wenn Sie eines der folgenden Frühsymptome für allergische Reaktionen beobachten:

- Hautrötung, Ausschlag, Quaddelbildung, Juckreiz am ganzen Körper,
- Anschwellen von Lippen und Zunge,
- Atembeschwerden, pfeifendes Atmen, Engegefühl in der Brust,
- allgemeines Unwohlsein,
- Schwindel und Bewusstlosigkeit.

Schwere Nebenwirkungen einschließlich Atemnot und (Beinahe-) Ohnmachten erfordern eine sofortige Notfallbehandlung.

Bei Kindern, die zuvor noch nicht mit Faktor VIII behandelt wurden, kommt es sehr häufig (bei mehr als 1 von 10 Behandelten) zur Bildung von Inhibitor-Antikörpern (siehe Abschnitt 2). Bei Patienten, die bereits mit Faktor VIII behandelt wurden (mehr als 150 Behandlungstage) tritt dies nur gelegentlich auf (bei weniger als 1 von 100 Behandelten). Wenn dies passiert, können Ihre Arzneimittel bzw. die Ihres Kindes möglicherweise nicht mehr richtig wirken, und es kommt zu unstillbaren Blutungen. Wenn dies eintritt, sollten Sie sofort Ihren Arzt kontaktieren.

**Sehr häufige Nebenwirkungen** (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)  
Faktor-VIII-Inhibitoren (bei Kindern, die zuvor noch nicht mit Arzneimitteln mit Faktor VIII behandelt wurden)

**Häufige Nebenwirkungen** (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)  
Kopfschmerzen und Fieber

**Gelegentliche Nebenwirkungen** (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)  
Faktor-VIII-Inhibitoren (bei Patienten, die bereits vorher mit Arzneimitteln mit Faktor VIII behandelt wurden [mehr als 150 Behandlungstage]), Schwindel, Grippe, Ohnmacht, anormal langsamer oder schneller Herzschlag, rote, juckende Pickel auf der Haut, Beklemmungsgefühl in der Brust, Bluterguss an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle, Juckreiz, verstärktes Schwitzen, ungewöhnliches Geschmacksempfinden, Hitzewallungen, Migräne, Gedächtnisstörungen, Schüttelfrost, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Kurzatmigkeit, rauher Hals, blaue Flecken, Zittern (Tremor), Abfall des Gerinnungsfaktor-VIII-Spiegels, Komplikationen oder blaue Flecken nach medizinischen Eingriffen, anormales Gefühl, Infektion der Lymphgefäße, Blässe, Augenentzündungen, Hautausschläge, Anschwellen von Füßen und Beinen, Hämatokritabfall, Anstieg bestimmter weißer Blutkörperchen (Monozyten) sowie Schmerzen im Oberbauch oder unteren Brustbereich

#### *In Verbindung mit Operationen*

Katheterinfektionen, geringere Anzahl der roten Blutkörperchen, Anschwellen von Gliedmaßen und Gelenken, verlängerte Blutung nach der Entfernung einer Drainage, verminderter Faktor-VIII-Spiegel und postoperative Hämatome.

#### *In Verbindung mit zentralvenösen Kathetern*

Katheterinfektionen, generalisierte Infektion (im gesamten Körper) und Blutgerinnsel am Katheter.

**Nebenwirkungen mit unbekannter Häufigkeit** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Potentiell lebensbedrohliche Reaktionen (Anaphylaxie) und andere allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen), allgemeine Störungen (Müdigkeit, Energielosigkeit).

## **Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern**

Außer der Bildung von Hemmkörpern bei nicht vorbehandelten Patienten (PUPs) und Komplikationen im Zusammenhang mit Kathetern wurden in den klinischen Studien keine altersspezifischen Unterschiede bei den Nebenwirkungen festgestellt.

## **Meldung von Nebenwirkungen**

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

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

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

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

Während der Laufzeit kann die Blisterpackung mit dem Produkt einmal für maximal sechs Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) aufbewahrt werden. In diesem Fall läuft die Haltbarkeit dieses Arzneimittels am Ende der sechs Monate oder an dem auf der Blisterpackung aufgedruckten Datum ab, wobei jeweils der frühere Zeitpunkt maßgeblich ist. Bitte notieren Sie das Ende der 6-monatigen Raumtemperaturlagerung auf dem Umkarton. Das Arzneimittel darf nach der Lagerung bei Raumtemperatur nicht wieder gekühlt gelagert werden.

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

Nur zur einmaligen Verwendung. Nicht verwendete Lösung ist sachgemäß zu entsorgen.

Das Arzneimittel unmittelbar nach dem vollständigen Lösen des Pulvers verbrauchen.

Nach dem Auflösen nicht wieder kühl lagern.

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

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

### **Was ADVATE enthält**

- Der arzneilich wirksame Bestandteil ist Octocog alfa (Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen, der mittels rekombinanter DNS-Technologie produziert wird). Jede Pulverdurchstechflasche enthält dem Namen entsprechend 250, 500, 1 000, 1 500, 2 000 oder 3 000 I.E. Octocog alfa.
- Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol (E421), Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid (E509), Trometamol, Polysorbat 80 (E433), Glutathion (reduziert). Siehe Abschnitt 2 „ADVATE enthält Natrium“ und „ADVATE enthält Polysorbat 80“.
- Die Lösungsmitteldurchstechflasche enthält 5 ml sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke.

## Wie ADVATE aussieht und Inhalt der Packung

ADVATE liegt als weiße bis gelbliche, pulvrige Substanz vor. Nach der Rekonstitution ist die Lösung klar, farblos und frei von Fremdpartikeln.

### Pharmazeutischer Unternehmer

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Wien  
Österreich

### Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

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

#### Malta

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21419070  
safety@drugsalesltd.com

#### Deutschland

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

#### Nederland

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

#### Eesti

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

#### Norge

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

#### Ελλάδα

Takeda Ελλάς ΑΕ  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

#### Österreich

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMA@takeda.com

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

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

---

**Hinweise zur Auflösung und Verabreichung**

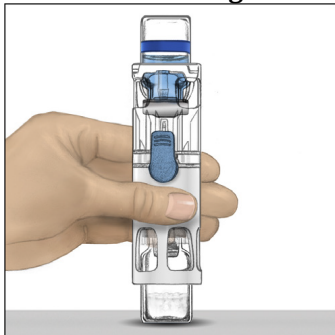
ADVATE darf nicht mit anderen Arzneimitteln oder Lösungen gemischt werden.

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von ADVATE den Namen und die Chargennummer des Produkts zu notieren.

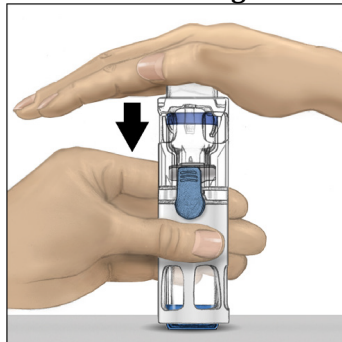
**Hinweise zur Herstellung der Lösung**

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

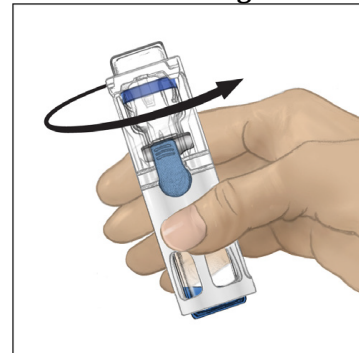
**Abbildung 1**



**Abbildung 2**



**Abbildung 3**



### **Hinweise zur Injektion**

Bei der Verabreichung sind aseptische Techniken erforderlich.  
Zur Verabreichung eine Luer-Lock-Spritze benutzen.

#### **Wichtiger Hinweis:**

- Nicht selbst verabreichen, bevor Sie das spezielle Training von Ihrem Arzt oder Ihrem Krankenpflegepersonal erhalten haben.
  - Vor Verabreichung das Produkt auf Schwebeteilchen oder Verfärbung überprüfen. Die Lösung soll klar, farblos und frei von Fremdpartikeln sein.
  - ADVATE nicht verwenden, wenn die Lösung trüb, nicht völlig klar oder nicht vollständig gelöst ist.
1. Die blaue Schutzkappe vom BAXJECT-III entfernen. **Keine Luft in die Spritze aufziehen.** Die Spritze an den BAXJECT-III anschließen.

2. Das System umdrehen (mit der Konzentrat-Durchstechflasche nach oben). Die rekonstituierte Lösung durch langsames Zurückziehen des Kolbens in die Spritze aufziehen.
3. Die Spritze entfernen.
4. Schließen Sie das Miniinfusionsset an die Spritze an und injizieren Sie die rekonstituierte Lösung in eine Vene. Die Lösung sollte langsam mit einer Infusionsgeschwindigkeit, die dem Patienten zuträglich ist und 10 ml pro Minute nicht überschreitet, verabreicht werden (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
5. Unverbrauchte Lösung sachgerecht entsorgen.

Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

#### Bedarfsbehandlung

Im Falle von Blutungsereignissen sollte der Faktor-VIII-Spiegel innerhalb des entsprechenden Zeitraumes nicht unter den angegebenen Plasmaaktivitätswert (in % oder in I.E./dl) fallen. Die folgende Tabelle kann als Dosierungsanleitung bei Blutungsereignissen oder Operationen dienen.

Die Dosis und die Verabreichungshäufigkeit sollten dem individuellen klinischen Ansprechen des Patienten angepasst werden. Unter bestimmten Umständen (d. h. Vorliegen eines niedrig-titrigen Inhibitors) können höhere Dosen, als gemäß der Formel errechnet, erforderlich sein.

**Tabelle 1. Dosierungsanleitung bei Blutungsereignissen und Operationen**

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

|                          |                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Größere Eingriffe</i> | 80-100<br>(prä- und postoperativ) | Injektion alle 8-24 Stunden<br>(6-24 Stunden bei Patienten<br>unter 6 Jahren) bis zu angemessener<br>Wundheilung wiederholen, dann<br>Therapie für noch mind. 7 Tage<br>fortsetzen, um eine Faktor-VIII-Aktivität<br>von 30-60 % (I.E./dl)<br>aufrechtzuerhalten. |
|--------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### Prophylaxe

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

In einigen Fällen jedoch können, besonders bei jüngeren Patienten, häufigere Injektionen oder höhere Dosen erforderlich sein.

### Kinder und Jugendliche

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



## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

**ADVATE 250 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**  
**ADVATE 500 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**  
**ADVATE 1 000 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**  
**ADVATE 1 500 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**

Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

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

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

### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

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

#### **1. Was ist ADVATE und wofür wird es angewendet?**

ADVATE enthält als arzneilich wirksamen Bestandteil Octocog alfa, Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen, hergestellt mittels rekombinanter DNS-Technologie. Faktor VIII ist notwendig, um im Blut Gerinnsel zu bilden und so Blutungen zu stoppen. Bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII-Mangel) fehlt er oder funktioniert nicht richtig.

ADVATE wird bei Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A (einer erbten Blutgerinnungsstörung, die durch einen Mangel an Faktor VIII verursacht wird) zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungen eingesetzt.

ADVATE wird ohne Zusatz eines menschlichen oder tierischen Proteins während des gesamten Produktionsprozesses hergestellt.

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

##### **ADVATE darf nicht angewendet werden**

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

Im Zweifelsfall fragen Sie Ihren Arzt.

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie ADVATE anwenden. Informieren Sie Ihren Arzt wenn Sie kürzlich mit Faktor-VIII-Produkten behandelt wurden, besonders wenn Sie Inhibitoren entwickelt haben. Dann besteht nämlich ein erhöhtes Risiko, dass dies abermals auftritt. Inhibitoren sind neutralisierende Antikörper gegen Faktor VIII, die die Wirksamkeit von ADVATE, Blutungen zu verhindern oder zu kontrollieren, vermindern. Die Entwicklung von Inhibitoren ist eine bekannte Komplikation der Hämophilie A Behandlung. Falls Ihre Blutungen mit ADVATE nicht kontrolliert werden können, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.

Es besteht ein geringes Risiko, dass Sie eine anaphylaktische Reaktion (eine plötzliche, schwere allergische Reaktion) auf ADVATE entwickeln. Sie sollten über frühe Anzeichen einer solchen allergischen Reaktion wie Hautrötung, Ausschlag, Quaddelbildung, Juckreiz am ganzen Körper, Anschwellen von Lippen und Zunge, Atembeschwerden, pfeifendes Atmen, Engegefühl in der Brust, allgemeines Unwohlsein und Schwindel informiert sein. Diese Symptome können frühe Anzeichen eines anaphylaktischen Schocks darstellen, der zusätzlich folgende Symptome einschließen kann: extremer Schwindel, Bewusstseinsverlust und extreme Atembeschwerden.

Treten irgendwelche dieser Symptome auf, dann brechen Sie die Injektion sofort ab und kontaktieren Sie Ihren Arzt. Schwere Symptome wie z. B. Atembeschwerden und (Beinahe-) Ohnmacht benötigen eine sofortige Notfallbehandlung.

Wenn Sie einen Katheter (zentralvenösen Katheter) haben, über den dieses Arzneimittel in Ihren Blutkreislauf verabreicht werden kann, besteht bei Ihnen das Risiko, dass Sie katheterbedingte Infektionen oder Blutgerinnsel entwickeln.

Wenn Sie an einer Herzerkrankung leiden, informieren Sie bitte Ihren Arzt, da ein erhöhtes Risiko für Komplikationen bei der Blutgerinnung (Koagulation) besteht.

### *Patienten, die Faktor-VIII-Inhibitoren entwickeln*

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

## **Kinder und Jugendliche**

Die genannten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten sowohl für Erwachsene als auch für Kinder (im Alter von 0 bis 18 Jahren).

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

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

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

## **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

ADVATE hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

## **ADVATE enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Durchstechflasche. Dies entspricht 0,5 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

## **ADVATE enthält Polysorbat 80**

Dieses Arzneimittel enthält 0,5 mg Polysorbat 80 pro Durchstechflasche entsprechend 0,25 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen bzw. Ihrem Kind in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

## **Falsche Anwendung von ADVATE**

Eine falsche Anwendung (Injektion in eine Arterie oder neben eine Vene) ist zu vermeiden, da es sonst zu leichten, kurzfristigen Reaktionen an der Injektionsstelle, wie z. B. blaue Flecken und Rötung, kommen kann.

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

Die Behandlung mit ADVATE wird von einem in der Behandlung von Hämophilie A erfahrenen Arzt eingeleitet.

Ihr Arzt wird Ihre Dosis ADVATE (in internationalen Einheiten oder I.E.) berechnen, abhängig von Ihrem körperlichen Befinden und Ihrem Körpergewicht, und ob es zur Vorbeugung oder zur Behandlung von Blutungen eingesetzt wird. Die Anwendungshäufigkeit hängt davon ab, wie gut ADVATE bei Ihnen wirkt. Normalerweise wird die Ersatztherapie mit ADVATE lebenslang durchgeführt.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach der mit Ihrem Arzt getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### Vorbeugung von Blutungen

Die übliche Dosierung mit Octocog alfa beträgt 20-40 I.E. pro kg Körpergewicht, verabreicht alle 2-3 Tage. In einigen Fällen jedoch können, besonders bei jüngeren Patienten, häufigere Injektionen oder höhere Dosen erforderlich sein.

### Behandlung von Blutungen

Die Dosis von Octocog alfa wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht und den angestrebten Faktor-VIII-Spiegeln errechnet. Der erforderliche Faktor-VIII-Spiegel hängt von der Schwere und dem Ort der Blutung ab.

$$\text{Dosis (I.E.)} = \text{Körpergewicht (kg)} \times \text{erwünschter Faktor-VIII-Anstieg (\% \text{ des Normalwertes})} \times 0,5$$

Wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von ADVATE unzureichend ist, informieren Sie Ihren Arzt.

Ihr Arzt wird in regelmäßigen Abständen geeignete Labortests durchführen, um sicherzustellen, dass Sie ausreichende Faktor-VIII-Spiegel haben. Dies ist besonders bei größeren, chirurgischen Eingriffen wichtig.

## **Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

Bei der Behandlung von Blutungen unterscheidet sich die Dosierung bei Kindern nicht von der Dosierung bei Erwachsenen. Bei Kindern unter 6 Jahren werden zur Vorbeugung von Blutungen

Dosen zwischen 20 und 50 I.E. pro kg Körpergewicht drei bis viermal wöchentlich empfohlen. Die Verabreichung von ADVATE an Kinder (intravenös) erfolgt genauso wie bei Erwachsenen. Für häufige Infusionen von Faktor-VIII-Produkten könnte das Anlegen eines zentralvenösen Zugangs (Katheter) notwendig werden.

Das Injektionsvolumen für ADVATE, das in 2 ml aufgelöst wurde, ist geringer und somit ist die Zeit für ein Handeln bei einer Überempfindlichkeitsreaktion während der Injektion kürzer. Daher ist bei der intravenösen Verabreichung von ADVATE in 2 ml Lösungsmittel Vorsicht geboten, insbesondere bei Kindern.

### **Wie ADVATE angewendet wird**

ADVATE wird normalerweise vom Arzt oder dem Krankenpflegepersonal in eine Vene (intravenös) verabreicht. Wenn Sie selbst oder eine andere Person ADVATE verabreichen, darf dies nur nach einem entsprechenden Training geschehen. Am Ende der Packungsbeilage finden Sie genaue Informationen zur Selbstbehandlung.

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

Wenden Sie ADVATE immer genauso an, wie es Ihnen Ihr Arzt empfohlen hat. Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie nicht ganz sicher sind. Sollten Sie eine größere Menge angewendet haben, wenden Sie sich bitte schnellstmöglich an Ihren Arzt.

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

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

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

Brechen Sie die Anwendung von ADVATE nicht ab, ohne Ihren Arzt zu befragen.

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

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

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

Wenn **plötzliche, schwere (anaphylaktische) Nebenwirkungen** auftreten, **muss** die Injektion **sofort abgebrochen werden**. Sie müssen **sofort Kontakt mit Ihrem Arzt aufnehmen**, wenn Sie eines der folgenden Frühsymptome für allergische Reaktionen beobachten:

- Hautrötung, Ausschlag, Quaddelbildung, Juckreiz am ganzen Körper,
- Anschwellen von Lippen und Zunge,
- Atembeschwerden, pfeifendes Atmen, Engegefühl in der Brust,
- allgemeines Unwohlsein,
- Schwindel und Bewusstlosigkeit.

Schwere Nebenwirkungen einschließlich Atemnot und (Beinahe-) Ohnmachten erfordern eine sofortige Notfallbehandlung.

Bei Kindern, die zuvor noch nicht mit Faktor VIII behandelt wurden, kommt es sehr häufig (bei mehr als 1 von 10 Behandelten) zur Bildung von Inhibitor-Antikörpern (siehe Abschnitt 2). Bei Patienten, die bereits mit Faktor VIII behandelt wurden (mehr als 150 Behandlungstage) tritt dies nur

gelegentlich auf (bei weniger als 1 von 100 Behandelten). Wenn dies passiert, können Ihre Arzneimittel bzw. die Ihres Kindes möglicherweise nicht mehr richtig wirken, und es kommt zu unstillbaren Blutungen. Wenn dies eintritt, sollten Sie sofort Ihren Arzt kontaktieren.

**Sehr häufige Nebenwirkungen** (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

Faktor-VIII-Inhibitoren (bei Kindern, die zuvor noch nicht mit Arzneimitteln mit Faktor VIII behandelt wurden)

**Häufige Nebenwirkungen** (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

Kopfschmerzen und Fieber

**Gelegentliche Nebenwirkungen** (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

Faktor-VIII-Inhibitoren (bei Patienten, die bereits vorher mit Arzneimitteln mit Faktor VIII behandelt wurden [mehr als 150 Behandlungstage]), Schwindel, Grippe, Ohnmacht, anormal langsamer oder schneller Herzschlag, rote, juckende Pickel auf der Haut, Beklemmungsgefühl in der Brust, Bluterguss an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle, Juckreiz, verstärktes Schwitzen, ungewöhnliches Geschmacksempfinden, Hitzewallungen, Migräne, Gedächtnisstörungen, Schüttelfrost, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Kurzatmigkeit, rauher Hals, blaue Flecken, Zittern (Tremor), Abfall des Gerinnungsfaktor-VIII-Spiegels, Komplikationen oder blaue Flecken nach medizinischen Eingriffen, anormales Gefühl, Infektion der Lymphgefäße, Blässe, Augenentzündungen, Hautausschläge, Anschwellen von Füßen und Beinen, Hämatokritabfall, Anstieg bestimmter weißer Blutkörperchen (Monozyten) sowie Schmerzen im Oberbauch oder unteren Brustbereich

*In Verbindung mit Operationen*

Katheterinfektionen, geringere Anzahl der roten Blutkörperchen, Anschwellen von Gliedmaßen und Gelenken, verlängerte Blutung nach der Entfernung einer Drainage, verminderter Faktor-VIII-Spiegel und postoperative Hämatome.

*In Verbindung mit zentralvenösen Kathetern*

Katheterinfektionen, generalisierte Infektion (im gesamten Körper) und Blutgerinnsel am Katheter.

**Nebenwirkungen mit unbekannter Häufigkeit** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Potentiell lebensbedrohliche Reaktionen (Anaphylaxie) und andere allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen), allgemeine Störungen (Müdigkeit, Energielosigkeit).

**Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern**

Außer der Bildung von Hemmkörpern bei nicht vorbehandelten Patienten (PUPs) und Komplikationen im Zusammenhang mit Kathetern wurden in den klinischen Studien keine altersspezifischen Unterschiede bei den Nebenwirkungen festgestellt.

**Meldung von Nebenwirkungen**

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

**5. Wie ist ADVATE aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

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

Während der Laufzeit kann die Pulverdurchstechflasche einmal für maximal sechs Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) aufbewahrt werden. In diesem Fall läuft die Haltbarkeit dieses Arzneimittels am Ende der sechs Monate oder an dem auf der Pulverdurchstechflasche aufgedruckten Datum ab, wobei jeweils der frühere Zeitpunkt maßgeblich ist. Bitte notieren Sie das Ende der 6-monatigen Raumtemperaturlagerung auf dem Umkarton. Das Arzneimittel darf nach der Lagerung bei Raumtemperatur nicht wieder gekühlt gelagert werden.

Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nur zur einmaligen Verwendung. Nicht verwendete Lösung ist sachgemäß zu entsorgen.

Das Arzneimittel unmittelbar nach dem vollständigen Lösen des Pulvers verbrauchen.

Nach dem Auflösen nicht wieder kühl lagern.

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

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

### **Was ADVATE enthält**

- Der arzneilich wirksame Bestandteil ist Octocog alfa (Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen, der mittels rekombinanter DNS-Technologie produziert wird). Jede Pulverdurchstechflasche enthält dem Namen entsprechend 250, 500, 1 000 oder 1 500 I.E. Octocog alfa.
- Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol (E421), Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid (E509), Trometamol, Polysorbat 80 (E433), Glutathion (reduziert). Siehe Abschnitt 2 „ADVATE enthält Natrium“ und „ADVATE enthält Polysorbat 80“.
- Die Lösungsmitteldurchstechflasche enthält 2 ml sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke.

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

ADVATE liegt als weiße bis gelbliche, pulvrige Substanz vor. Nach der Rekonstitution ist die Lösung klar, farblos und frei von Fremdpartikeln.  
Jede Packung beinhaltet des Weiteren ein Gerät zur Rekonstitution (BAXJECT-II).

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Wien  
Österreich

### **Hersteller**

Baxalta Belgium Manufacturing SA  
Boulevard René Branquart 80

B-7860 Lessines, Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21419070  
safety@drugsalesltd.com

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd

**Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.

Tel: 1800 937 970  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Ísland**

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

#### **Italia**

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

#### **Κύπρος**

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

#### **Latvija**

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

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

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

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

---

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

Beim Auflösen und bei der Anwendung sind aseptische Techniken erforderlich.

Benutzen Sie zum Auflösen ausschließlich das sterilisierte Wasser für Injektionszwecke und das Rekonstitutions-Gerät, das jeder Packung ADVATE beige packt ist. ADVATE darf nicht mit anderen Arzneimitteln oder Lösungen gemischt werden.

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von ADVATE den Namen und die Chargennummer des Produkts zu notieren.

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

- Nicht nach dem auf Durchstechflaschen und Umkarton angegebenen Verfalldatum verwenden.
  - Den BAXJECT-II-Gerätesatz nicht verwenden, wenn seine sterile Barriere durchbrochen, seine Verpackung beschädigt ist oder Zeichen einer Manipulation aufweist, wie in dem Symbol  angedeutet.
  - Nach dem Auflösen nicht kühlen.
1. Wenn das Produkt im Kühlschrank gelagert wird, beide Durchstechflaschen mit ADVATE-Pulver und Lösungsmittel aus dem Kühlschrank nehmen und Raumtemperatur (zwischen 15 °C und 25 °C) erreichen lassen.
  2. Hände sorgfältig mit Seife und warmem Wasser waschen.
  3. Schutzkappen von den Durchstechflaschen mit Pulver und Lösungsmittel entfernen.
  4. Gummistopfen mit Alkoholtupfern reinigen. Die Durchstechflaschen auf eine ebene Oberfläche stellen.



5. Die Verpackung des BAXJECT-II öffnen, indem die Schutzfolie abgezogen wird, ohne dabei den Packungsinhalt zu berühren (Abbildung a). Das Transfersystem nicht aus der Verpackung nehmen. Den BAXJECT-II-Gerätesatz nicht verwenden, wenn seine sterile Barriere durchbrochen, seine Verpackung beschädigt ist oder Zeichen einer Manipulation aufweist.
6. Die Öffnung nach unten drehen und den durchsichtigen Plastikdorn durch den Gummistopfen der Lösungsmitteldurchstechflasche drücken. Nun die Verpackung vom BAXJECT-II abnehmen (Abbildung b). Die blaue Schutzkappe nicht vom BAXJECT-II entfernen.
7. Zum Auflösen nur das beige packte sterilisierte Wasser für Injektionszwecke und das beige packte Rekonstitutionsset verwenden. Das System, bestehend aus dem BAXJECT-II und der Lösungsmitteldurchstechflasche, nun wenden, so dass sich die Lösungsmitteldurchstechflasche oben befindet. Den weißen Dorn des BAXJECT-II durch den Gummistopfen der ADVATE-Pulverdurchstechflasche drücken. Durch das Vakuum wird das Lösungsmittel in die ADVATE-Pulverdurchstechflasche gezogen (Abbildung c).
8. Vorsichtig schwenken bis die gesamte Substanz vollständig gelöst ist. Vergewissern Sie sich, dass sich das ADVATE-Pulver vollständig aufgelöst hat, da sonst nicht die gesamte rekonstituierte Lösung durch den Filter im BAXJECT-II gedrückt wird. Das Produkt löst sich rasch (üblicherweise in weniger als 1 Minute). Nach Rekonstitution soll die Lösung klar, farblos und frei von Fremdpartikeln sein.

Abbildung a

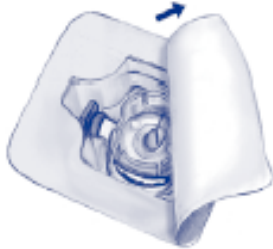


Abbildung b

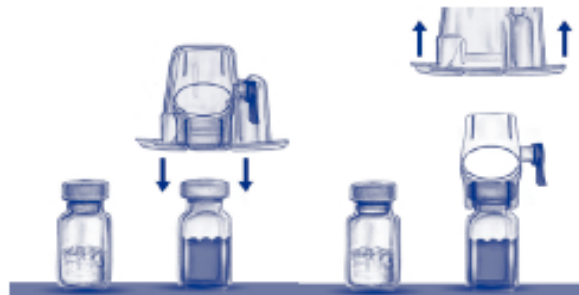


Abbildung c



## Hinweise zur Injektion

Zur Verabreichung eine Luer-Lock-Spritze benutzen.

### Wichtiger Hinweis:

- Nicht selbst verabreichen, bevor Sie das spezielle Training von Ihrem Arzt oder Ihrem Krankenpflegepersonal erhalten haben.
- Vor Verabreichung das Produkt auf Schwebeteilchen oder Verfärbung überprüfen. Die Lösung soll klar, farblos und frei von Fremdpartikeln sein.
- ADVATE nicht verwenden, wenn die Lösung trüb, nicht völlig klar oder nicht vollständig gelöst ist.

1. Die blaue Schutzkappe vom BAXJECT-II entfernen. **Keine Luft in die Spritze aufziehen.** Die Spritze an den BAXJECT-II anschließen (Abbildung d).
2. Das System umdrehen (mit der Konzentrat-Durchstechflasche nach oben). Die rekonstituierte Lösung durch langsames Zurückziehen des Kolbens in die Spritze aufziehen (Abbildung e).
3. Die Spritze entfernen.
4. Schließen Sie das Miniinfusionsset an die Spritze an und injizieren Sie die rekonstituierte Lösung in eine Vene. Die Lösung sollte langsam mit einer Infusionsgeschwindigkeit, die dem Patienten zuträglich ist und 10 ml pro Minute nicht überschreitet, verabreicht werden (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
5. Unverbrauchte Lösung sachgerecht entsorgen.

Abbildung d

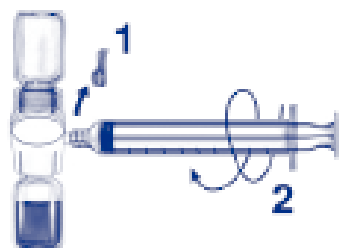
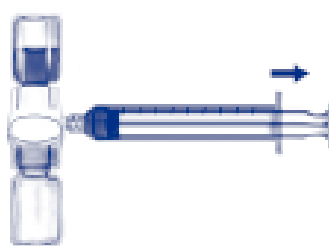


Abbildung e



Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

#### Bedarfsbehandlung

Im Falle von Blutungsereignissen sollte der Faktor-VIII-Spiegel innerhalb des entsprechenden Zeitraumes nicht unter den angegebenen Plasmaaktivitätswert (in % oder in I.E./dl) fallen. Die folgende Tabelle kann als Dosierungsanleitung bei Blutungsereignissen oder Operationen dienen.

Die Dosis und die Verabreichungshäufigkeit sollten dem individuellen klinischen Ansprechen des Patienten angepasst werden. Unter bestimmten Umständen (d. h. Vorliegen eines niedrig-titrigen Inhibitors) können höhere Dosen, als gemäß der Formel errechnet, erforderlich sein.

**Tabelle 1. Dosierungsanleitung bei Blutungsereignissen und Operationen**

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

| <b>Grad der Blutung /<br/>Art des chirurgischen<br/>Eingriffs</b> | <b>Erforderlicher<br/>Faktor-VIII-Plasmaspiegel<br/>(% oder I.E./dl)</b> | <b>Häufigkeit der Dosierung (Stunden) /<br/>Behandlungsdauer (Tage)</b>                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Größere Eingriffe</i>                                          | 80-100<br>(prä- und postoperativ)                                        | Injektion alle 8-24 Stunden<br>(6-24 Stunden bei Patienten<br>unter 6 Jahren) bis zu angemessener<br>Wundheilung wiederholen, dann<br>Therapie für noch mind. 7 Tage<br>fortsetzen, um eine Faktor-VIII-Aktivität<br>von 30-60 % (I.E./dl) aufrechtzuerhalten. |

#### Prophylaxe

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

In einigen Fällen jedoch können, besonders bei jüngeren Patienten, häufigere Injektionen oder höhere Dosen erforderlich sein.

#### Kinder und Jugendliche

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

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

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

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

**ADVATE 1 000 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**

**ADVATE 1 500 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung**

Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen)

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

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

### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

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

#### **1. Was ist ADVATE und wofür wird es angewendet?**

ADVATE enthält als arzneilich wirksamen Bestandteil Octocog alfa, Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen, hergestellt mittels rekombinanter DNS-Technologie. Faktor VIII ist notwendig, um im Blut Gerinnsel zu bilden und so Blutungen zu stoppen. Bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII-Mangel) fehlt er oder funktioniert nicht richtig.

ADVATE wird bei Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A (einer erbten Blutgerinnungsstörung, die durch einen Mangel an Faktor VIII verursacht wird) zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungen eingesetzt.

ADVATE wird ohne Zusatz eines menschlichen oder tierischen Proteins während des gesamten Produktionsprozesses hergestellt.

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

##### **ADVATE darf nicht angewendet werden**

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

Im Zweifelsfall fragen Sie Ihren Arzt.

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie ADVATE anwenden. Informieren Sie Ihren Arzt wenn Sie kürzlich mit Faktor-VIII-Produkten behandelt wurden, besonders wenn Sie Inhibitoren entwickelt haben. Dann besteht nämlich ein erhöhtes Risiko, dass dies abermals auftritt. Inhibitoren sind neutralisierende Antikörper gegen Faktor VIII, die die Wirksamkeit von ADVATE, Blutungen zu verhindern oder zu kontrollieren, vermindern. Die Entwicklung von Inhibitoren ist eine bekannte Komplikation der Hämophilie A Behandlung. Falls Ihre Blutungen mit ADVATE nicht kontrolliert werden können, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.

Es besteht ein geringes Risiko, dass Sie eine anaphylaktische Reaktion (eine plötzliche, schwere allergische Reaktion) auf ADVATE entwickeln. Sie sollten über frühe Anzeichen einer solchen allergischen Reaktion wie Hautrötung, Ausschlag, Quaddelbildung, Juckreiz am ganzen Körper, Anschwellen von Lippen und Zunge, Atembeschwerden, pfeifendes Atmen, Engegefühl in der Brust, allgemeines Unwohlsein und Schwindel informiert sein. Diese Symptome können frühe Anzeichen eines anaphylaktischen Schocks darstellen, der zusätzlich folgende Symptome einschließen kann: extremer Schwindel, Bewusstseinsverlust und extreme Atembeschwerden.

Treten irgendwelche dieser Symptome auf, dann brechen Sie die Injektion sofort ab und kontaktieren Sie Ihren Arzt. Schwere Symptome wie z. B. Atembeschwerden und (Beinahe-) Ohnmacht benötigen eine sofortige Notfallbehandlung.

Wenn Sie einen Katheter (zentralvenösen Katheter) haben, über den dieses Arzneimittel in Ihren Blutkreislauf verabreicht werden kann, besteht bei Ihnen das Risiko, dass Sie katheterbedingte Infektionen oder Blutgerinnsel entwickeln.

Wenn Sie an einer Herzerkrankung leiden, informieren Sie bitte Ihren Arzt, da ein erhöhtes Risiko für Komplikationen bei der Blutgerinnung (Koagulation) besteht.

### *Patienten, die Faktor-VIII-Inhibitoren entwickeln*

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

## **Kinder und Jugendliche**

Die genannten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten sowohl für Erwachsene als auch für Kinder (im Alter von 0 bis 18 Jahren).

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

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

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

## **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

ADVATE hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

## **ADVATE enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält 10 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Durchstechflasche. Dies entspricht 0,5 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

## **ADVATE enthält Polysorbat 80**

Dieses Arzneimittel enthält 0,5 mg Polysorbat 80 pro Durchstechflasche entsprechend 0,25 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen bzw. Ihrem Kind in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

## **Falsche Anwendung von ADVATE**

Eine falsche Anwendung (Injektion in eine Arterie oder neben eine Vene) ist zu vermeiden, da es sonst zu leichten, kurzfristigen Reaktionen an der Injektionsstelle, wie z. B. blaue Flecken und Rötung, kommen kann.

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

Die Behandlung mit ADVATE wird von einem in der Behandlung von Hämophilie A erfahrenen Arzt eingeleitet.

Ihr Arzt wird Ihre Dosis ADVATE (in internationalen Einheiten oder I.E.) berechnen, abhängig von Ihrem körperlichen Befinden und Ihrem Körpergewicht, und ob es zur Vorbeugung oder zur Behandlung von Blutungen eingesetzt wird. Die Anwendungshäufigkeit hängt davon ab, wie gut ADVATE bei Ihnen wirkt. Normalerweise wird die Ersatztherapie mit ADVATE lebenslang durchgeführt.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach der mit Ihrem Arzt getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### Vorbeugung von Blutungen

Die übliche Dosierung mit Octocog alfa beträgt 20-40 I.E. pro kg Körpergewicht, verabreicht alle 2-3 Tage. In einigen Fällen jedoch können, besonders bei jüngeren Patienten, häufigere Injektionen oder höhere Dosen erforderlich sein.

### Behandlung von Blutungen

Die Dosis von Octocog alfa wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht und den angestrebten Faktor-VIII-Spiegeln errechnet. Der erforderliche Faktor-VIII-Spiegel hängt von der Schwere und dem Ort der Blutung ab.

$$\text{Dosis (I.E.)} = \text{Körpergewicht (kg)} \times \text{erwünschter Faktor-VIII-Anstieg (\% \text{ des Normalwertes})} \times 0,5$$

Wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von ADVATE unzureichend ist, informieren Sie Ihren Arzt.

Ihr Arzt wird in regelmäßigen Abständen geeignete Labortests durchführen, um sicherzustellen, dass Sie ausreichende Faktor-VIII-Spiegel haben. Dies ist besonders bei größeren, chirurgischen Eingriffen wichtig.

## **Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

Bei der Behandlung von Blutungen unterscheidet sich die Dosierung bei Kindern nicht von der Dosierung bei Erwachsenen. Bei Kindern unter 6 Jahren werden zur Vorbeugung von Blutungen

Dosen zwischen 20 und 50 I.E. pro kg Körpergewicht drei bis viermal wöchentlich empfohlen. Die Verabreichung von ADVATE an Kinder (intravenös) erfolgt genauso wie bei Erwachsenen. Für häufige Infusionen von Faktor-VIII-Produkten könnte das Anlegen eines zentralvenösen Zugangs (Katheter) notwendig werden.

Das Injektionsvolumen für ADVATE, das in 2 ml aufgelöst wurde, ist geringer und somit ist die Zeit für ein Handeln bei einer Überempfindlichkeitsreaktion während der Injektion kürzer. Daher ist bei der intravenösen Verabreichung von ADVATE in 2 ml Lösungsmittel Vorsicht geboten, insbesondere bei Kindern.

### **Wie ADVATE angewendet wird**

ADVATE wird normalerweise vom Arzt oder dem Krankenpflegepersonal in eine Vene (intravenös) verabreicht. Wenn Sie selbst oder eine andere Person ADVATE verabreichen, darf dies nur nach einem entsprechenden Training geschehen. Am Ende der Packungsbeilage finden Sie genaue Informationen zur Selbstbehandlung.

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

Wenden Sie ADVATE immer genauso an, wie es Ihnen Ihr Arzt empfohlen hat. Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie nicht ganz sicher sind. Sollten Sie eine größere Menge angewendet haben, wenden Sie sich bitte schnellstmöglich an Ihren Arzt.

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

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

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

Brechen Sie die Anwendung von ADVATE nicht ab, ohne Ihren Arzt zu befragen.

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

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

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

Wenn **plötzliche, schwere (anaphylaktische) Nebenwirkungen** auftreten, **muss** die Injektion **sofort abgebrochen werden**. Sie müssen **sofort Kontakt mit Ihrem Arzt aufnehmen**, wenn Sie eines der folgenden Frühsymptome für allergische Reaktionen beobachten:

- Hautrötung, Ausschlag, Quaddelbildung, Juckreiz am ganzen Körper,
- Anschwellen von Lippen und Zunge,
- Atembeschwerden, pfeifendes Atmen, Engegefühl in der Brust,
- allgemeines Unwohlsein,
- Schwindel und Bewusstlosigkeit.

Schwere Nebenwirkungen einschließlich Atemnot und (Beinahe-) Ohnmachten erfordern eine sofortige Notfallbehandlung.

Bei Kindern, die zuvor noch nicht mit Faktor VIII behandelt wurden, kommt es sehr häufig (bei mehr als 1 von 10 Behandelten) zur Bildung von Inhibitor-Antikörpern (siehe Abschnitt 2). Bei Patienten, die bereits mit Faktor VIII behandelt wurden (mehr als 150 Behandlungstage) tritt dies nur

gelegentlich auf (bei weniger als 1 von 100 Behandelten). Wenn dies passiert, können Ihre Arzneimittel bzw. die Ihres Kindes möglicherweise nicht mehr richtig wirken, und es kommt zu unstillbaren Blutungen. Wenn dies eintritt, sollten Sie sofort Ihren Arzt kontaktieren.

**Sehr häufige Nebenwirkungen** (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

Faktor-VIII-Inhibitoren (bei Kindern, die zuvor noch nicht mit Arzneimitteln mit Faktor VIII behandelt wurden)

**Häufige Nebenwirkungen** (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

Kopfschmerzen und Fieber

**Gelegentliche Nebenwirkungen** (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

Faktor-VIII-Inhibitoren (bei Patienten, die bereits vorher mit Arzneimitteln mit Faktor VIII behandelt wurden [mehr als 150 Behandlungstage]), Schwindel, Grippe, Ohnmacht, anormal langsamer oder schneller Herzschlag, rote, juckende Pickel auf der Haut, Beklemmungsgefühl in der Brust, Bluterguss an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle, Juckreiz, verstärktes Schwitzen, ungewöhnliches Geschmacksempfinden, Hitzewallungen, Migräne, Gedächtnisstörungen, Schüttelfrost, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Kurzatmigkeit, rauher Hals, blaue Flecken, Zittern (Tremor), Abfall des Gerinnungsfaktor-VIII-Spiegels, Komplikationen oder blaue Flecken nach medizinischen Eingriffen, anormales Gefühl, Infektion der Lymphgefäße, Blässe, Augenentzündungen, Hautausschläge, Anschwellen von Füßen und Beinen, Hämatokritabfall, Anstieg bestimmter weißer Blutkörperchen (Monozyten) sowie Schmerzen im Oberbauch oder unteren Brustbereich

*In Verbindung mit Operationen*

Katheterinfektionen, geringere Anzahl der roten Blutkörperchen, Anschwellen von Gliedmaßen und Gelenken, verlängerte Blutung nach der Entfernung einer Drainage, verminderter Faktor-VIII-Spiegel und postoperative Hämatome.

*In Verbindung mit zentralvenösen Kathetern*

Katheterinfektionen, generalisierte Infektion (im gesamten Körper) und Blutgerinnsel am Katheter.

**Nebenwirkungen mit unbekannter Häufigkeit** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Potentiell lebensbedrohliche Reaktionen (Anaphylaxie) und andere allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen), allgemeine Störungen (Müdigkeit, Energielosigkeit).

**Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern**

Außer der Bildung von Hemmkörpern bei nicht vorbehandelten Patienten (PUPs) und Komplikationen im Zusammenhang mit Kathetern wurden in den klinischen Studien keine altersspezifischen Unterschiede bei den Nebenwirkungen festgestellt.

**Meldung von Nebenwirkungen**

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

**5. Wie ist ADVATE aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.



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

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

Während der Laufzeit kann die Blisterpackung mit dem Produkt einmal für maximal sechs Monate bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) aufbewahrt werden. In diesem Fall läuft die Haltbarkeit dieses Arzneimittels am Ende der sechs Monate oder an dem auf der Blisterpackung aufgedruckten Datum ab, wobei jeweils der frühere Zeitpunkt maßgeblich ist. Bitte notieren Sie das Ende der 6-monatigen Raumtemperaturlagerung auf dem Umkarton. Das Arzneimittel darf nach der Lagerung bei Raumtemperatur nicht wieder gekühlt gelagert werden.

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

Nur zur einmaligen Verwendung. Nicht verwendete Lösung ist sachgemäß zu entsorgen.

Das Arzneimittel unmittelbar nach dem vollständigen Lösen des Pulvers verbrauchen.

Nach dem Auflösen nicht wieder kühl lagern.

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

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

### **Was ADVATE enthält**

- Der arzneilich wirksame Bestandteil ist Octocog alfa (Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen, der mittels rekombinanter DNS-Technologie produziert wird). Jede Pulverdurchstechflasche enthält dem Namen entsprechend 250, 500, 1 000 oder 1 500 I.E. Octocog alfa.
- Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol (E421), Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid (E509), Trometamol, Polysorbat 80 (E433), Glutathion (reduziert). Siehe Abschnitt 2 „ADVATE enthält Natrium“ und „ADVATE enthält Polysorbat 80“.
- Die Lösungsmitteldurchstechflasche enthält 2 ml sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke.

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

ADVATE liegt als weiße bis gelbliche, pulvrige Substanz vor. Nach der Rekonstitution ist die Lösung klar, farblos und frei von Fremdpartikeln.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Wien  
Österreich

### **Hersteller**

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**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 OÜ  
Tel: +372 6177 669  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ελλάδα**

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ  
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

**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**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21419070  
safety@drugsalesltd.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

**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

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMA@takeda.com

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

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

---

**Hinweise zur Auflösung und Verabreichung**

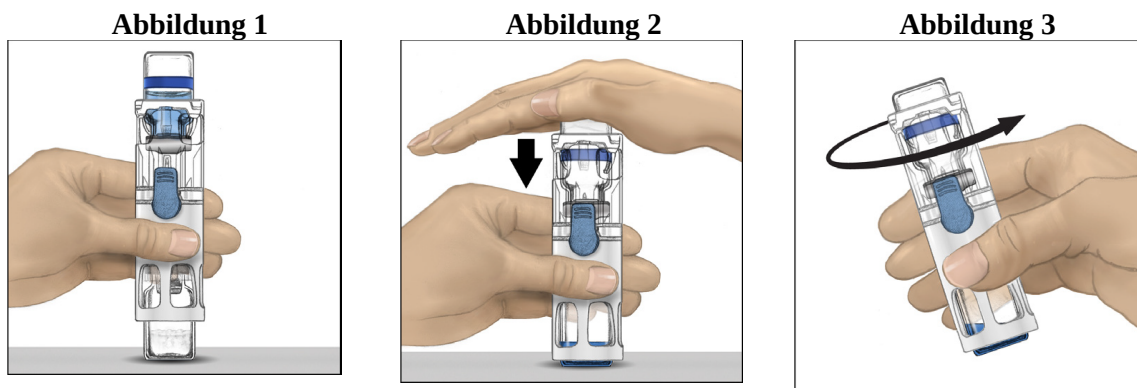
ADVATE darf nicht mit anderen Arzneimitteln oder Lösungen gemischt werden.

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von ADVATE den Namen und die Chargennummer des Produkts zu notieren.

**Hinweise zur Herstellung der Lösung**

- Nicht nach dem auf Durchstechflaschen und Umkarton angegebenen Verfalldatum verwenden.
  - Nicht verwenden, wenn der Verschluss auf der Blisterpackung nicht vollständig versiegelt ist.
  - Nach dem Auflösen nicht kühlen.
1. Wenn das Produkt im Kühlschrank gelagert wird, die versiegelte Blisterpackung (mit Pulver- und Lösungsmitteldurchstechflaschen vormontiert in das System zur Rekonstitution) aus dem Kühlschrank nehmen und Raumtemperatur (zwischen 15 °C und 25 °C) erreichen lassen.
  2. Hände sorgfältig mit Seife und warmem Wasser waschen.
  3. Die ADVATE-Verpackung durch Abziehen des Verschlusses öffnen. Das BAXJECT-III-System aus der Blisterpackung nehmen.
  4. Die ADVATE-Pulverdurchstechflasche auf eine ebene Fläche stellen, wobei sich die Lösungsmitteldurchstechflasche oben befindet (Abbildung 1). Die Lösungsmitteldurchstechflasche ist mit einem blauen Streifen gekennzeichnet. Die blaue Kappe nicht entfernen, bis dies in einem späteren Schritt verlangt wird.
  5. Mit einer Hand die ADVATE-Pulverdurchstechflasche im BAXJECT-III-System festhalten, mit der anderen Hand die Lösungsmitteldurchstechflasche fest nach unten drücken, bis das System vollständig zusammengedrückt ist und das Lösungsmittel nach unten in die ADVATE-Durchstechflasche fließt (Abbildung 2). Das System nicht neigen, bis der Transfer abgeschlossen ist.

6. Überprüfen Sie, ob das Lösungsmittel vollständig übertragen wurde. Vorsichtig schwenken bis die gesamte Substanz vollständig gelöst ist (Abbildung 3). Vergewissern Sie sich, dass sich das ADVATE-Pulver vollständig aufgelöst hat, da sonst nicht die gesamte rekonstituierte Lösung durch den Gerätefilter gelangt. Das Produkt löst sich rasch (üblicherweise in weniger als 1 Minute). Nach Rekonstitution soll die Lösung klar, farblos und frei von Fremdpartikeln sein.



### Hinweise zur Injektion

Bei der Verabreichung sind aseptische Techniken erforderlich.  
Zur Verabreichung eine Luer-Lock-Spritze benutzen.

#### Wichtiger Hinweis:

- Nicht selbst verabreichen, bevor Sie das spezielle Training von Ihrem Arzt oder Ihrem Krankenpflegepersonal erhalten haben.
  - Vor Verabreichung das Produkt auf Schwebeteilchen oder Verfärbung überprüfen. Die Lösung soll klar, farblos und frei von Fremdpartikeln sein.
  - ADVATE nicht verwenden, wenn die Lösung trüb, nicht völlig klar oder nicht vollständig gelöst ist.
1. Die blaue Schutzkappe vom BAXJECT-III entfernen. **Keine Luft in die Spritze aufziehen.** Die Spritze an den BAXJECT-III anschließen.
  2. Das System umdrehen (mit der Konzentrat-Durchstechflasche nach oben). Die rekonstituierte Lösung durch langsames Zurückziehen des Kolbens in die Spritze aufziehen.
  3. Die Spritze entfernen.
  4. Schließen Sie das Miniinfusionsset an die Spritze an und injizieren Sie die rekonstituierte Lösung in eine Vene. Die Lösung sollte langsam mit einer Infusionsgeschwindigkeit, die dem Patienten zuträglich ist und 10 ml pro Minute nicht überschreitet, verabreicht werden (siehe Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
  5. Unverbrauchte Lösung sachgerecht entsorgen.

---

Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

#### Bedarfsbehandlung

Im Falle von Blutungsereignissen sollte der Faktor-VIII-Spiegel innerhalb des entsprechenden Zeitraumes nicht unter den angegebenen Plasmaaktivitätswert (in % oder in I.E./dl) fallen.  
Die folgende Tabelle kann als Dosierungsanleitung bei Blutungsereignissen oder Operationen dienen.

Die Dosis und die Verabreichungshäufigkeit sollten dem individuellen klinischen Ansprechen des Patienten angepasst werden. Unter bestimmten Umständen (d. h. Vorliegen eines niedrig-titrigen Inhibitors) können höhere Dosen, als gemäß der Formel errechnet, erforderlich sein.

**Tabelle 1. Dosierungsanleitung bei Blutungsereignissen und Operationen**

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

### Prophylaxe

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

In einigen Fällen jedoch können, besonders bei jüngeren Patienten, häufigere Injektionen oder höhere Dosen erforderlich sein.

### Kinder und Jugendliche

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