



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Recombinante Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000
 Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Octocog alfa
 100 I.E. pro ml der rekonstituierten Lösung
 Nach Rekonstitution:
 Eine Durchstechflasche mit 10 ml enthält 1 000 I.E. Octocog alfa
 Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 enthält nominal 1 000 I.E. Octocog alfa, rekombinanten Gerinnungsfaktor VIII, pro Durchstechflasche.
 Das gebrauchsfertige Produkt enthält pro ml etwa 100 I.E. Octocog alfa, rekombinanten Gerinnungsfaktor VIII, wenn es mit 10 ml sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert wurde.

Die Stärke (I.E.) wird mit dem chromogenen Test gemäß der Europäischen Pharmakopöe gegen den FDA Mega-Standard bestimmt, der gegen den WHO-Standard kalibriert ist. Die spezifische Aktivität von Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 beträgt ungefähr 4 000–8 000 I.E./mg Protein.

Recombinante Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 enthält rekombinanten Gerinnungsfaktor VIII (INN: Octocog alfa). Octocog alfa (rekombinanter Gerinnungsfaktor VIII) ist ein gereinigtes Protein, das aus 2 332 Aminosäuren besteht. Seine Aminosäuresequenz ist vergleichbar mit Faktor VIII, und die post-translationalen Modifikationen ähneln dem plasmatischen Molekül. Rekombinanter Gerinnungsfaktor VIII ist ein Glykoprotein, das durch eine genetisch veränderte Ovarialzell-Linie des Chinesischen Hamsters produziert wird.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Eine Durchstechflasche enthält 35 mg (1,5 mmol) Natrium.
 Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
 Weißes bis cremefarbenes, bröckeliges Pulver. Das Lösungsmittel (sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke) ist eine klare und farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel).
 Das Produkt enthält keinen von-Willebrand-Faktor und eignet sich daher nicht zur Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms.
 Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 eignet sich für alle Altersklassen vom Neugeborenen bis zu Erwachsenen.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Die Therapie sollte unter der Aufsicht eines in der Hämophilie-Behandlung erfahrenen Arztes erfolgen.

Behandlungsüberwachung

Zur Festlegung der benötigten Dosis und Infusionshäufigkeiten werden geeignete Bestimmungen der Faktor-VIII-Spiegel im Verlauf der Behandlung empfohlen. Das Ansprechen der jeweiligen Patienten auf Faktor VIII kann variieren, was sich an unterschiedlichen Halbwertszeiten und Recoveries zeigt. Die Dosierung auf Basis des Körpergewichts muss bei unter- oder übergewichtigen Patienten eventuell angepasst werden. Eine sorgfältige Überwachung der Substitutionstherapie in Form von Gerinnungsanalysen (Plasmafaktor VIII-Aktivität) ist besonders bei größeren chirurgischen Eingriffen unabdingbar.

Dosierung

Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie hängen von der Schwere der Hämostasestörung sowie dem Ort und Ausmaß der Blutung und dem klinischen Zustand des Patienten ab.

Die Behandlung sollte in Zusammenarbeit mit einem in Hämostasestörungen erfahrenen Arzt und mit einem Labor erfolgen, das in der Lage ist, AHF im Plasma zu bestimmen.

Die verabreichten Faktor-VIII-Einheiten werden in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, die sich auf den aktuellen Standard der WHO für Faktor-VIII-Produkte beziehen. Die Faktor-VIII-Aktivität im Plasma wird entweder in Prozent (bezogen auf Normalplasma) ausgedrückt oder in Internationalen Einheiten (bezogen auf einen Internationalen Faktor-VIII-Standard im Plasma). Eine Internationale Einheit (I.E.) an Faktor-VIII-Aktivität entspricht der Menge an Faktor VIII in einem ml normalen, menschlichen Plasma.

Bedarfsbehandlung

Der nach der Gabe von Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 zu erwartende *in vivo*-Anstieg des Faktor-VIII-Plasmaspiegels in I.E./dl Plasma oder % (Prozent) des Normalwertes kann annähernd geschätzt werden, indem man die verabreichte Dosis pro kg Körpergewicht (I.E./kg) mit zwei multipliziert.

Die Berechnungsmethode wird anhand der folgenden Beispiele aufgezeigt.

Erwarteter Faktor-VIII-Anstieg in % =

$$\frac{\text{Anzahl der verabreichten Einheiten} \times 2\%/I.E./\text{kg}}{\text{Körpergewicht (kg)}}$$

Beispiel für einen 70 kg schweren Erwachsenen:

$$\frac{1\,750\text{ I.E.} \times 2\%/I.E./\text{kg}}{70\text{ kg}} = \sim 50\%$$

oder

erforderliche Dosis (I.E.):

$$\frac{\text{Körpergewicht (kg)} \times \text{erwünschter Faktor-VIII-Anstieg in \%}}{2\%/I.E./\text{kg}}$$

Beispiel für ein 40 kg schweres Kind:

$$\frac{40\text{ kg} \times 70\%}{2\%/I.E./\text{kg}} = 1\,400\text{ I.E.}$$

Obwohl die Dosis mit Hilfe der obigen Formeln ungefähr abgeschätzt werden kann, wird, wann immer möglich, dringend empfohlen, in geeigneten Zeitabständen entsprechende Laboruntersuchungen einschließlich regelmäßiger Bestimmung der AHF-Aktivität im Patientenplasma durchzuführen, um sicherzustellen, dass ausreichende AHF-Spiegel erreicht und aufrechterhalten werden. Wird die erwartete AHF-Konzentration im Patientenplasma nicht erreicht, oder kommt die Blutung auch nach einer angemessenen Dosis nicht zum Stillstand, so ist vom Vorhandensein eines Inhibitors auszugehen. Mit Hilfe entsprechender Laborverfahren kann ein Inhibitor nachgewiesen und quantifiziert werden. Die Maßeinheit ist definiert als AHF in Internationalen Einheiten, der pro ml Plasma (Bethesda-Einheiten) oder durch das gesamte geschätzte Plasmavolumen neutralisiert wird. Bei einem Inhibitoriter von weniger als 10 Bethesda-Einheiten pro ml kann der Inhibitor durch eine entsprechend höhere Dosierung von AHF neutralisiert werden. Danach sollte die Verabreichung weiterer Internationaler Einheiten von AHF zur erwarteten Wirkung führen. In dieser Situation ist die gerinnungsanalytische Kontrolle des AHF-Spiegels unerlässlich. Inhibitoriter von über 10 Bethesda-Einheiten pro ml können eine Kontrolle der Hämostase durch Faktor-VIII-Gaben unmöglich machen, da eine sehr große Dosis erforderlich wäre.

Das folgende Dosierungsschema in Tabelle 1 auf Seite 2 kann als Richtlinie für Erwachsene und Kinder verwendet werden. Dosis und Anwendungshäufigkeit sollten sich immer nach der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall richten.

Recombinante Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 kann auch zur Blutungsprophylaxe (über einen kurzen oder längeren Zeitraum) verwendet werden; die Indikation hierzu ist vom Arzt für den Einzelfall zu stellen.

Bei den folgenden Blutungsereignissen sollte die Faktor-VIII-Aktivität während des entsprechenden Zeitraums nicht unter den angegebenen Wert für die Aktivität im Plasma abfallen (in <% der Norm><I.E./dl>). Die folgende Tabelle dient als Empfehlung für die Dosierung bei Blutungsereignissen und chirurgischen Eingriffen:

Siehe Tabelle 1 auf Seite 2.

Bei Patienten mit der erwarteten Halbwertszeit für Faktor VIII entspricht dies dem Spitzenwert der AHF-Aktivität. Falls erforderlich, sollte der Spitzenwert eine halbe Stunde nach der Verabreichung des Medikaments ermittelt werden. Bei Patienten mit relativ kurzer Halbwertszeit für Faktor VIII kann es erforderlich sein, die Dosis und/oder die Verabreichungshäufigkeit zu erhöhen.

Auf jeder Durchstechflasche Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 ist die Aktivität des (rekombinanten) Anti-

Tabelle 1: Dosierungsschema

| Schweregrad der Blutung/ Art des chirurgischen Eingriffs | Erforderlicher Faktor-VIII-Plasma- spiegel (% des Nor- malwertes oder I.E./dl) | Häufigkeit der Anwendung |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Blutung | | |
| Beginnende Gelenkblutungen, Muskelblutungen oder Blutungen im Mund | 20–40 | Infusion alle 12–24 Stunden über 1 bis 3 Tage, bis die Blutung (an- gezeigt durch Schmerzen) steht oder Wundheilung erreicht ist. |
| Ausgeprägtere Gelenkblutungen, Muskelblutungen oder Häma- tome | 30–60 | Infusion alle 12–24 Stunden wie- derholen; normalerweise 3 Tage lang oder länger, bis Schmerzen und Behinderungen beseitigt sind. |
| Lebensbedrohliche Blutungen wie intrakranielle Blutungen, Blutungen in den Hals, starke abdominelle Blutungen | 60–100 | Infusion alle 8–24 Stunden wie- derholen, bis die Gefahr für den Patienten vorüber ist. |
| Chirurgische Eingriffe | | |
| Kleinere Eingriffe, einschließlich Zahnextraktion | 30–60 | Einzelinfusion plus orale antifibri- nolytische Therapie innerhalb 1 Stunde ist bei ca. 70 % der Fälle ausreichend. Alle 24 Stunden, für mindestens 1 Tag, bis die Wund- heilung erreicht ist. |
| Größere Eingriffe | 80–100 (prä- und postoperativ) | Infusion alle 8–24 Stunden – je nach Stand der Wundheilung – wiederholen. |

hämophilie Faktors in I.E. pro Durchstech-
flasche angegeben.

Diese Stärke bezieht sich auf den interna-
tionalen Standard für Faktor VIII-C-Konzent-
rat der WHO. Versuche haben gezeigt,
dass diese Bestimmungen in Plastikröh-
rchen und mit Plastikpipetten durchgeführt
werden sollten, und dass Substrat mit
einem normalen Wert an von-Willebrand-
Faktor verwendet werden sollte, um exakte
Aktivitätswerte zu erzielen.

Prophylaxe

Zur Langzeitprophylaxe gegen Blutungen bei
Patienten mit schwerer Hämophilie A wer-
den üblicherweise Dosen zwischen 20 und
40 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht in
Abständen von 2 bis 3 Tagen gegeben.
Die Patienten sollten hinsichtlich der Ent-
wicklung eines Faktor-VIII-Inhibitors über-
wacht werden. Wenn die erwarteten Fak-
tor-VIII-Plasmaspiegel nicht erreicht wer-
den, oder wenn die Blutung mit einer ent-
sprechenden Dosis nicht kontrolliert wer-
den kann, sollte ein Test zur Bestimmung
eines Faktor-VIII-Inhibitors vorgenommen
werden. Bei Patienten mit hohen Inhibitor-
Werten kann die Faktor-VIII-Therapie un-
wirksam sein, und es sollten andere thera-
peutische Maßnahmen in Betracht gezo-
gen werden. Die Behandlung solcher Pa-
tienten sollte von Ärzten vorgenommen
werden, die Erfahrung in der Hämophilie-
Behandlung haben.
Siehe auch Abschnitt 4.4.

Kinder und Jugendliche

Recombinante Antihämophilie Faktor (rekombi-
nant) 1000 ist geeignet für die Anwen-
dung bei Kindern jeden Alters, einschließlich

Neugeborenen (die Sicherheit und Wirk-
samkeit wurde in Studien sowohl an vorher
behandelten als auch an vorher unbehan-
delten Kindern belegt; siehe Abschnitt 5.1).
Bei der Bedarfstherapie unterscheidet sich
die Dosierung bei Kindern und Jugend-
lichen nicht von der von Erwachsenen. Zur
Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Pa-
tienten mit schwerer Hämophilie A können
in manchen Fällen kürzere Dosierungsinter-
valle oder höhere Dosen als üblich erforder-
lich sein. Die üblichen Dosen liegen zwischen
20 bis 40 I.E. Faktor VIII pro kg Körperge-
wicht im Abstand von 2 bis 3 Tagen.

Art der Anwendung

Das Präparat wird nach dem Auflösen in
dem mitgelieferten Lösungsmittel intrave-
nös verabreicht (siehe auch Abschnitt 6.6).
Die rekonstituierte Lösung nicht kühlen. Es
wird empfohlen, Recombinate Antihämophi-
lie Faktor (rekombinant) 1000 bei Raum-
temperatur innerhalb von 3 Stunden nach
dem Auflösen zu verabreichen. Die Infu-
sionsgeschwindigkeit, bis hin zu einer ma-
ximalen Geschwindigkeit von 10 ml/Min,
richtet sich nach dem Wohlbefinden des
Patienten. Vor und während der Verabrei-
chung von Recombinate Antihämophilie
Faktor (rekombinant) 1000 sollte die Puls-
frequenz überprüft werden. Bei einer signi-
fikanten Pulserhöhung klingen die Sympto-
me durch Verlangsamung oder kurzes Un-
terbrechen der Infusion normalerweise
schnell wieder ab (siehe Abschnitte 4.4 und
4.8).

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimit-
tels vor Verabreichung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den wirksamen
Bestandteil oder einen der in Abschnitt 6.1
genannten sonstigen Bestandteile. Bekann-
te Allergie gegen Rinder-, Maus- oder
Hamsterprotein.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor- sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer
Arzneimittel zu verbessern, müssen die Be-
zeichnung des Arzneimittels und die Char-
genbezeichnung des angewendeten Arz-
neimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeit

Es wurde über schwere allergische Reak-
tionen bei Recombinate Antihämophilie
Faktor (rekombinant) 1000 berichtet. Patien-
ten mit bekannter Überempfindlichkeit ge-
genüber Maus-, Rinder- oder Hamsterprotei-
ne sollten mit Vorsicht behandelt werden.
Die Patienten sollten über frühe Anzeichen
von Überempfindlichkeitsreaktionen wie
Nesselausschlag, generalisierte Urtikaria,
Engegefühl in der Brust, Stenoseatmung,
niedriger Blutdruck und anaphylaktischer
Schock informiert werden. Beim Auftreten
allergischer oder anaphylaktischer Reak-
tionen muss die Injektion/Infusion umge-
hend abgebrochen werden. Im Falle eines
Schocks ist die medizinische Standardbe-
handlung anzuwenden.

Inhibitoren

Die Bildung neutralisierender Antikörper
(Inhibitoren) gegen Faktor VIII ist eine be-
kannte Komplikation bei der Behandlung
von Patienten mit Hämophilie A. Diese Inhi-
bitoren sind stets gegen die prokoagulatori-
sche Aktivität von Faktor VIII gerichtete
IgG-Immunglobuline, die in Bethesda-Ein-
heiten (B.E.) pro ml Plasma mittels eines
modifizierten Assays quantifiziert werden.
Das Risiko, Inhibitoren zu entwickeln, kor-
reliert mit dem Schweregrad der Erkran-
kung sowie der Exposition gegenüber dem
Faktor VIII. Das Risiko ist innerhalb der
ersten 50 Expositionstage am größten,
bleibt aber während des gesamten Lebens
weiterhin bestehen, obwohl es nur geleg-
entlich auftritt.

Die klinische Relevanz der Inhibitor-ent-
wicklung ist abhängig vom Titer des Inhi-
bitors, wobei niedrigtitrige Inhibitoren, die nur
vorübergehend vorhanden sind oder dau-
erhaft niedrigtitrig bleiben, ein geringeres Ri-
siko eines ungenügenden klinischen An-
sprechens aufweisen als solche mit hohem
Titer.

Ganz allgemein sollten alle Patienten, die
mit Blutgerinnungsfaktor VIII behandelt wur-
den, sorgfältig mittels klinischer Befunde
und mit geeigneten Labortests hinsichtlich
der Entwicklung von Inhibitoren überwacht
werden. Wenn der erwartete Faktor-VIII-
Spiegel nicht erreicht wird oder die Blutung
nicht durch die Verabreichung einer geeig-
neten Dosis gestillt werden kann, sollte der
Patient auf Faktor-VIII-Hemmkörper hin un-
tersucht werden. Bei Patienten mit hohen
Inhibitorspiegeln kann die Faktor-VIII-The-
rapie 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 FVIII das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.

Katheter-assoziierte Komplikationen

Wenn ein zentralvenöser Katheter (ZVK) erforderlich ist, sollte das Risiko von Katheter-assoziierten Komplikationen einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Katheter-assoziierten Thrombosen berücksichtigt werden.

Kinder und Jugendliche

Die besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei pädiatrischen Patienten unterscheiden sich nicht von denen bei Erwachsenen.

Dieses Arzneimittel enthält 35 mg (1,5 mmol) Natrium pro Durchstechflasche entsprechend 1,8% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g mit der Nahrung. Dies muss bei Patienten, die unter einer natriumkontrollierten Diät stehen, in Betracht gezogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Mit Faktor VIII wurden keine Reproduktionsstudien an Tieren durchgeführt. Aufgrund des seltenen Auftretens von Hämophilie A bei Frauen liegen keine Erfahrungen über die Anwendung von Faktor VIII bei Schwangeren und stillenden Müttern vor. Daher sollte Faktor VIII bei Schwangeren und während der Stillzeit nur dann angewandt werden, wenn dies unbedingt erforderlich ist.

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

Es wurden keine Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle führt Nebenwirkungen aus Spontanberichten und klinischen Studien auf.

Die unten aufgeführte Tabelle entspricht der MedDRA Systemorganklassifikation (Systemorganklassen [SOC] und Ebene der bevorzugten Bezeichnungen).

Die Häufigkeit wurde nach folgenden Kriterien ermittelt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) und

nicht bekannt (d. h. kann aus den verfügbaren Daten nicht eruiert werden).

Siehe Tabelle.

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Bei Patienten mit Hämophilie A, die mit Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 behandelt werden, können sich neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) entwickeln. Bei Auftreten solcher Inhibitoren wird sich dieser Zustand in einer unzureichenden klinischen Wirksamkeit manifestieren. In diesem Fall wird empfohlen, Kon-

takt mit einem auf Hämophilie spezialisierten Zentrum aufzunehmen.

Kinder und Jugendliche

Mit Ausnahme der Inhibitorbildung bei zuvor unbehandelten pädiatrischen Patienten (PUPs), wurden in klinischen Studien keine altersspezifischen Unterschiede bei den Nebenwirkungen beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer

| Systemorganklassen gemäß MeDRA-Datenbank | Häufigkeiten | Bevorzugter Begriff in der MeDRA-Datenbank |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | gelegentlich | Ohrinfektionen |
| Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems | gelegentlich (PTPs) ¹ sehr häufig (PUPs) ¹ | Faktor VIII-Hemmung |
| Erkrankungen des Immunsystems | nicht bekannt | anaphylaktische Reaktion Überempfindlichkeitsreaktion ² |
| Erkrankungen des Nervensystems | gelegentlich | Schwindelanfälle Tremor |
| | nicht bekannt | Bewusstseinsverlust Synkopen Kopfschmerz Parästhesien |
| Herzerkrankungen | nicht bekannt | Zyanose Herzrasen |
| Gefäßerkrankungen | gelegentlich | Nasenbluten flüchtige Hautrötungen Blutergüsse niedriger Blutdruck Blässe peripheres Kältegefühl |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums | gelegentlich | Schmerzen im Hals und Rachenraum |
| | nicht bekannt | Atemnot Husten keuchende Atmung |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | gelegentlich | Übelkeit |
| | nicht bekannt | Erbrechen Bauchschmerzen |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | gelegentlich | übermäßige Schweißproduktion Juckreiz Hautrötung rote Quaddeln |
| | nicht bekannt | Angioödem Nesselsucht Hautablösungen Hautrötung |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | gelegentlich | Schmerzen in den Extremitäten |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | häufig | Schüttelfrost |
| | gelegentlich | Müdigkeit Fieber |
| | nicht bekannt | Unwohlsein Reaktionen an der Injektionsstelle Brustschmerzen Engegefühl in der Brust |
| Untersuchungen | gelegentlich | abnormale Hörtests |

¹ Die Häufigkeit basiert auf Studien mit allen FVIII-Produkten, wozu auch Patienten mit schwerer Hämophilie A gehörten. PTPs = vorhandene Patienten, PUPs = zuvor unbehandelte Patienten.

² Frühe Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen sind z. B. Nesselsucht, Atemnot, Husten, Brustbeschwerden, keuchende Atmung, Anaphylaxie, Rötung, niedriger Blutdruck, Juckreiz, Schüttelfrost, flüchtige Hautrötungen, Fieber, Zyanose, Herzrasen, Übelkeit, Synkopen und Kopfschmerz. Vorsicht wird angeraten bei Patienten mit bekannten, allergischen Reaktionen auf Bestandteile des Präparates (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome durch Überdosierung sind nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Der Faktor VIII/von-Willebrand-Faktor-Komplex besteht aus zwei Molekülen (Faktor VIII und von-Willebrand-Faktor) mit verschiedenen physiologischen Funktionen.

Wenn er einem hämophilen Patienten infundiert wird, bindet sich der Faktor VIII an den von-Willebrand-Faktor im Blutkreislauf des Patienten.

Aktivierter Faktor VIII wirkt als Kofaktor für aktivierten Faktor IX und beschleunigt die Umwandlung von Faktor X in aktivierten Faktor X. Der aktivierte Faktor X wandelt Prothrombin in Thrombin um. Thrombin wandelt dann Fibrinogen in Fibrin um und ein Gerinnsel kann sich bilden. Die Hämophilie A ist eine geschlechtsgebundene Erbkrankheit, die eine zu geringe Konzentration an Faktor VIII:C bedingt. Sie resultiert in starken Blutungen in Gelenke, Muskeln oder innere Organe, die spontan oder als Folge von Unfällen oder chirurgischen Traumata auftreten können. Die Substitutionstherapie hebt den Plasmaspiegel des Faktor VIII an und ermöglicht so eine vorübergehende Korrektur des Faktor-VIII-Mangels und der Blutungsneigung.

Zu beachten ist, dass die annualisierte Blutungsrate (ABR) zwischen verschiedenen Faktorkonzentrationen und verschiedenen klinischen Studien nicht vergleichbar ist.

Kinder und Jugendliche

Recombinante Antihämophilie Faktor wurde in einer klinischen Studie bei 71 vorher unbehandelten Kindern (PUPs) untersucht. Das mittlere Alter der Gruppe bei der ersten rekombinante Antihämophilie Faktor (rekombinant)-Infusion lag bei 10 Monaten (zwischen 2 Tagen und 50 Monaten). Das Produkt wurde gut vertragen und zeigte keine signifikanten Kurzzeit-Nebenwirkungen. Seine klinische Wirksamkeit war sowohl hinsichtlich der akuten Blutstillung als auch bei der operativen Prophylaxe (10 Patienten mussten sich Operationen unterziehen) vergleichbar mit anderen Faktor-VIII-Molekülen, die die volle Länge aufwiesen. Eine Langzeitbeobachtung der Gruppe zeigte eine produktbezogene Nebenwirkungsrate von 0,86 pro 1 000 Infusionen. Es wurden keine schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Ereignisse beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei pharmakokinetischen Untersuchungen an 69 zuvor behandelten Patienten (PTPs) wurde eine mittlere Halbwertszeit für Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 im Blutkreislauf von $14,6 \pm 4,9$ Stunden ermittelt ($n = 67$), was statistisch keinen signifikanten Unterschied zum plasmatischen Antihämophiliefaktor Hemofil M (plasm. AHF) darstellt. Die mittlere Halbwertszeit von Hemofil M betrug $14,7 \pm 5,1$ Stunden ($n = 61$). Beim Vergleich mit dem aus Plasma gewonnenen (humanen) Faktor VIII, nach der Infusion einer Dosis von 50 I.E./kg Recombinate Antihämophilie Faktor, wurde eine tatsächliche Recovery von $123,9 \pm 47,7$ I.E./dl festgestellt ($n = 23$), was signifikant höher als die tatsächliche Recovery von Hemofil M mit $101,7 \pm 31,6$ I.E./dl ist ($n = 61$). Jedoch ist das Verhältnis der errechneten zu der tatsächlichen Recovery (z. B. 2% Anstieg der Faktor-VIII-Aktivität pro 1 I.E. rekomb. AHF/kg Körpergewicht) bei Recombinate Antihämophilie Faktor ($121,2 \pm 48,9\%$) ähnlich dem bei Hemofil M ermittelten Verhältnis ($123,4 \pm 16,4\%$).

Mit 68 zuvor unbehandelten Patienten wurden 494 Recovery-Tests durchgeführt. 212 Recovery-Tests wurden mit Patienten durchgeführt, die wegen Blutungen behandelt wurden, wobei eine mittlere tatsächliche Recovery \pm SD von $70,0 \pm 37,9$ I.E./dl ($n = 208$) festgestellt wurde (vier Recovery-Tests wurden als „Ausreißer“ nicht in die Analyse eingeschlossen). Die hohe Abweichung ergibt sich aus den unterschiedlichen Dosierungen zwischen 13,8 und 103,2 I.E./kg (Mittelwert \pm SD: $36,0 \pm 16,2$ und Median: 30,2 I.E./kg). Um die unterschiedlichen Dosierungen ebenfalls zu berücksichtigen, wurde das Verhältnis zwischen tatsächlicher und erwarteter Recovery berechnet, wobei sich ein Mittelwert von $1,0 \pm 0,3$ ergab.

Insgesamt wurden 68 Recovery-Tests bei Patienten durchgeführt, die im Rahmen einer weiterführenden Behandlung von vorhergehenden Blutungen Infusionen erhielten. Der tatsächliche Faktor VIII-Recovery-Wert wurde dabei auf den Wert vor der Infusion korrigiert. Die mittlere tatsächliche Recovery \pm SD lag bei $88,6 \pm 38,2$ I.E./dl ($n = 66$) (zwei Recovery-Tests wurden als „Ausreißer“ nicht in die Analyse eingeschlossen). Auch in diesem Fall ergaben sich durch die unterschiedlichen Dosierungen von 18,5 bis 85,7 I.E./kg (Mittelwert \pm SD: $38,6 \pm 15,9$ und Median: 32,1 I.E./kg) große Unterschiede in den beobachteten Recovery-Werten. Das mittlere Verhältnis zwischen tatsächlicher und erwarteter Recovery \pm SD lag bei $1,0 \pm 0,3$ bei einem Median von 1,0.

Insgesamt 214 Recovery-Tests wurden bei Patienten in stabilem Zustand durchgeführt, wobei sich eine mittlere tatsächliche Recovery von $71,6 \pm 29,7$ I.E./dl ($n = 209$) ergab (fünf Recovery-Tests wurden als „Ausreißer“ nicht in die Analyse eingeschlossen). Es wurden Dosierungen zwischen 10,4 und 68,1 I.E./kg verabreicht (Mittelwert \pm SD: $38,0 \pm 12,7$ und Median: 36,1 I.E./kg). Das mittlere Verhältnis zwi-

schen tatsächlicher und erwarteter Recovery \pm SD lag bei $1,0 \pm 0,3$.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Recombinante Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 verhält sich wie der endogene Faktor VIII. Dosen, die die empfohlene Dosierung zur Anwendung am Menschen pro kg Körpergewicht um ein Mehrfaches überschreiten, zeigen bei Labortieren keine toxischen Effekte. Recombinate Antihämophilie Faktor wurde in Dosen, die die Plasmakonzentration von Faktor VIII beträchtlich überschritten *in vitro*, und in Dosen bis zum Zehnfachen der erwarteten klinischen Höchstdosis *in vivo*, auf Mutagenität untersucht. Es verursachte keine Rückmutationen, Chromosomenschäden oder einen Anstieg der Mikronuklei in den polychromatischen Erythrozyten des Knochenmarks. Da die klinischen Erfahrungen keine Hinweise auf tumorigene und mutagene Effekte ergaben, werden Langzeitstudien an Tieren zur Evaluierung des kanzerogenen Potentials als nicht zwingend erachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver
Albumin vom Menschen
Natriumchlorid
Histidin
Macrogol 3350
Kalziumchlorid-Dihydrat
Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

Lösungsmittel
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

Es dürfen nur die mitgelieferten Infusionssets verwendet werden, da Therapieversagen als Folge einer Adsorption von humanem Gerinnungsfaktor VIII an der inneren Oberfläche mancher Infusionssets auftreten kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre. Nach der Rekonstitution darf das Produkt nicht wieder gekühlt werden und sollte innerhalb von drei Stunden verbraucht werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (bei 2 °C bis 8 °C). Nicht einfrieren.
Im Umkarton aufbewahren, um das Produkt vor Licht zu schützen.
Innerhalb der Laufzeit darf das Produkt bis zu sechs Monate bei 15 °C bis 25 °C gelagert werden.
Nach Lagerung bei Raumtemperatur (15 °C bis 25 °C) nicht wieder kühlen.
Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.



6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Einzelpackung enthält eine Durchstechflasche mit Pulver, eine Durchstechflasche mit 10 ml Lösungsmittel (beide Glas Typ I mit Gummistopfen) und ein Medizinprodukt zur Rekonstitution (BAXJECT II) + 1 sterile Kunststoff-Einmalspritze + 1 steriles Mini-Infusionsset + 2 Alkoholtupfer + 2 Pflaster.

Alternativ zum BAXJECT II kann für Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 ein Medizinprodukt zur Rekonstitution zur Verfügung gestellt werden, bestehend aus einer sterilen, doppelseitigen Nadel (zum Transfer des Lösungsmittels in die Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000-Flasche) und einer sterilen Filternadel (zum Transfer der rekonstituierten Lösung in die Spritze).

Verfügbare Packungsgröße: Einzelpackung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Präparat wird nach Auflösen mit dem mitgelieferten, sterilisierten Wasser für Injektionszwecke intravenös verabreicht. Hierfür sollte die mitgelieferte Einmalspritze aus Kunststoff verwendet werden.

- Das Präparat innerhalb von drei Stunden nach dem Auflösen verwenden.
- Das Produkt nach dem Auflösen nicht mehr kühlen.
- Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial gemäß den lokalen Vorschriften entsorgen.
- Die Lösung soll klar oder leicht opaleszent sein. Trübe Lösungen oder solche

mit Niederschlag dürfen nicht verwendet werden. Rekonstituiertes Produkt vor Verabreichung visuell auf Schwebeteilchen oder Verfärbung überprüfen.

- Nicht verwenden, wenn das Produkt, seine sterile Barriere oder seine Verpackung beschädigt ist oder Zeichen von Veränderungen aufweist.

Siehe untenstehende Tabellen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

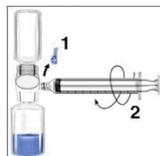
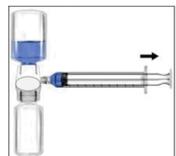
Takeda GmbH

Byk-Gulden-Straße 2
78467 Konstanz
Telefon: +49 (0) 800 8253325
Telefax: +49 (0) 800 8253329
E-Mail: medinfoEMEA@takeda.com

| AUFLÖSEN: AUF ASEPTISCHE ARBEITSWEISE ACHTEN | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rekonstitution mit dem BAXJECT II | Rekonstitution mit Nadeln |
| 1. Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 (Pulver) und das sterilisierte Wasser für Injektionszwecke (Lösungsmittel) auf 15 °C bis 25 °C bringen. | 1. Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 (Pulver) und das sterilisierte Wasser für Injektionszwecke (Lösungsmittel) auf 15 °C bis 25 °C bringen. |
| 2. Schutzkappen von den Pulver- und Lösungsmittelflaschen entfernen. | 2. Schutzkappen von den Pulver- und Lösungsmittelflaschen entfernen. |
| 3. Gummistopfen mit Alkoholtupfer reinigen. Stellen Sie die Durchstechflaschen auf eine gerade Oberfläche. | 3. Gummistopfen mit Alkoholtupfer reinigen. Stellen Sie die Durchstechflaschen auf eine gerade Oberfläche. |
| 4. Die Verpackung des BAXJECTs II öffnen, indem die Schutzfolie abgezogen wird, ohne dabei den Packungsinhalt zu berühren (Abb. a). Den BAXJECT II noch nicht aus der Verpackung nehmen. | 4. Die Schutzkappen von einem Ende der doppelseitigen Nadel entfernen und dieses Ende der Nadel durch den Gummistopfen stechen. |
| 5. Die Packung nach unten drehen und den durchsichtigen Plastikdorn durch den Gummistopfen der Lösungsmittelflasche drücken. Fassen Sie die Verpackung am Rand und ziehen Sie den BAXJECT II heraus (Abb. b). Noch nicht die blaue Kappe vom BAXJECT II entfernen. | 5. Die Schutzkappe vom anderen Ende der doppelseitigen Nadel entfernen und das Lösungsmittel kopfüber über die Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000-Flasche halten. Dann schnell das freie Ende der Nadel durch den Stopfen der Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000-Flasche stechen. Das Vakuum wird das Lösungsmittel in die Recombinate Antihämophilie Faktor 1000-Flasche ziehen. |
| 6. Das System, bestehend aus dem BAXJECT II und der daran fixierten Lösungsmittelflasche, nun so wenden, dass sich die Lösungsmittelflasche oberhalb des BAXJECT II befindet. Den weißen Plastikdorn durch den Stopfen der Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000-Flasche stechen. Das Vakuum wird das Lösungsmittel in die Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000-Flasche ziehen (Abb. c). | 6. Beide Durchstechflaschen trennen, indem die Nadel aus dem Gummistopfen der Lösungsmittel-Flasche gezogen wird. Dann die Nadel von der Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000-Flasche entfernen. So lange vorsichtig schwenken, bis das ganze Material gelöst ist. Sicherstellen, dass Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 vollständig aufgelöst ist, da sonst Wirksubstanz durch die Filternadel zurückgehalten wird. |
| 7. So lange vorsichtig schwenken, bis das ganze Material gelöst ist. Sicherstellen, dass Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 vollständig aufgelöst ist, da sonst Wirksubstanz durch den im Medizinprodukt enthaltenen Filter zurückgehalten wird. Das Produkt löst sich schnell auf (normalerweise innerhalb einer Minute). | |
| | |

| VERABREICHUNG: AUF ASEPTISCHE ARBEITSWEISE ACHTEN | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Es wird empfohlen, die Verabreichung innerhalb von drei Stunden nach dem Auflösen zu beginnen und Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 im aufgelösten Zustand nicht zu kühlen. Rekonstituiertes Produkt vor der Anwendung auf Partikel und Verfärbung prüfen. Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 kann farblos bis leicht gelblich sein. | Es wird empfohlen, die Verabreichung innerhalb von drei Stunden nach dem Auflösen zu beginnen und Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 im aufgelösten Zustand nicht zu kühlen. Rekonstituiertes Produkt vor der Anwendung auf Partikel und Verfärbung prüfen. Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 kann farblos bis leicht gelblich sein. |

Fortsetzung Tabelle

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1. Die blaue Schutzkappe vom BAXJECT II abziehen. KEINE LUFT IN DIE FERTIGSPRITZE AUFZIEHEN. Die Spritze mit dem BAXJECT II verbinden (Abb. d).</p> | <p>1. Die Filternadel an die Fertigspritze anschließen und den Kolben zurückziehen, um Luft in die Spritze aufzuziehen.</p> |
| <p>2. Das System umdrehen (so dass sich die Produkt-Flasche oben befindet). Durch langsames Zurückziehen des Kolbens das Konzentrat in die Spritze aufziehen (Abb. e.)</p> | <p>2. Die Filternadel in das rekonstituierte Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 einstecken.</p> |
| <p>3. Die Spritze entfernen.</p> | <p>3. Luft in die Durchstechflasche injizieren und dann das rekonstituierte Material in die Spritze aufziehen.</p> |
| <p>4. Das Infusionsset an die Spritze anschließen. Langsam intravenös injizieren. Die Zubereitung kann mit einer Infusionsgeschwindigkeit von bis zu 10 ml pro Minute verabreicht werden. Die Pulsfrequenz des Patienten sollte vor und während der Verabreichung von Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 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).</p> | <p>4. Die Filternadel abziehen und verwerfen. Das Infusionsset an die Spritze anschließen. Langsam intravenös injizieren. Die Zubereitung kann mit einer Infusionsgeschwindigkeit von bis zu 10 ml pro Minute verabreicht werden. Die Pulsfrequenz des Patienten sollte vor und während der Verabreichung von Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 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).</p> |
| <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>Abb. d</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>Abb. e</p>  </div> </div> | <p>5. Zur Entnahme des rekonstituierten Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 muss für jede weitere Durchstechflasche eine neue Filternadel benutzt werden.</p> |

8. ZULASSUNGSNUMMER

28530.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung:

30. Juli 1993

Datum der Verlängerung der Zulassung:

11. Mai 2003

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. STOFF- ODER INDIKATIONSGRUPPE

Antihämorrhagikum rekombinant

13. SONSTIGE HINWEISE

Herkunftsländer der zur Produktion verwendeten Plasmen

Deutschland, Estland, Finnland, Italien, Kanada, Lettland, Litauen, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Schweden, Schweiz, Slowakei, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, Vereinigte Staaten von Amerika

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

