

Fachinformation Haemate® P

(Zusammenfassung der Produkteigenschaften)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Haemate® P

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Haemate P setzt sich zusammen aus Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung und enthält pro Produktflasche nominal 600/1200/2400 I.E. von Willebrand Faktor-Ristocetin Kofaktor-Komplex (VWF:RCo) und 250/500/1000 I.E. Blutgerinnungsfaktor VIII (FVIII:C), human.

Nach Rekonstitution mit 5 bzw. 10 ml Wasser für Injektionszwecke enthalten Haemate P 250 und 500 ca. 120 I.E./ml (600 I.E./5 ml, 1200 I.E./10ml) von Willebrand Faktor aus humanem Plasma. Nach Rekonstitution mit 15 ml Wasser für Injektionszwecke enthält Haemate P 1000 ca. 160 I.E./ml (2400 I.E./15 ml) von Willebrand Faktor aus humanem Plasma.

Die spezifische Aktivität von Haemate P beträgt ca. 3 – 17 I.E. VWF:RCo/mg Protein.

Das rekonstituierte Produkt enthält bei Haemate P 250 und 500 ca. 50 I.E./ml (250 I.E./5 ml, 500 I.E./10 ml) bzw. bei Haemate P 1000 ca. 66,6 I.E./ml (1000 I.E./15 ml) Blutgerinnungs-faktor VIII aus humanem Plasma.

Die Faktor VIII (FVIII) Aktivität (I.E.) wird mittels chromogenem Test gemäß Europäischem Arzneibuch bestimmt. Die spezifische Aktivität von Haemate P beträgt ca. 2 - 6 I.E. FVIII:C/mg Protein.

Haemate P enthält bis zu 18 mg/35 mg/70 mg Natrium pro 250 IE/500 IE/1000 IE.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung (weißes Lyophilisat).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom (vWJS)
- In Notfallsituationen zur Therapie bei Hämophilie A bzw. zur Therapie akuter Blutungen bei erworbenem Faktor-VIII-Mangel

- Für die Prophylaxe und Dauerbehandlung von Hämophilie A sollen die Patienten nach internationaler Lehrmeinung hochgereinigt-plasmatische oder rekombinante Faktor-VIII-Präparate erhalten.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Therapie des von Willebrand Syndroms und der Hämophilie A soll unter der Aufsicht eines in der Hämophilie-Behandlung erfahrenen Arztes erfolgen.

Dosierung

Von Willebrand Syndrom:

Im allgemeinen hebt 1 I.E./kg VWF:RCo den Plasmaspiegel des VWF:RCo um 0,02 I.E./ml (2 %) an.

Es sollten VWF:RCo Spiegel von > 0,6 I.E. ml (60%) und FVIII:C Spiegel von > 0,4 I.E./ml (40%) angestrebt werden.

Im allgemeinen werden 40 – 80 I.E./kg von Willebrand Faktor (VWF:RCo) und 20-40 I.E. FVIII:C/kg Körpergewicht empfohlen, um eine Blutstillung zu erhalten.

Eine Anfangsdosis von 80 I.E./kg von Willebrand Faktor kann erforderlich sein, besonders bei Patienten mit Typ 3 von Willebrand Syndrom, bei denen zur Erhaltung adäquater Plasmaspiegel höhere Dosen als bei anderen Typen des von Willebrand Syndrom erforderlich sein können.

Vorbeugung von Blutungen im Fall von Operationen oder schweren Verletzungen:
Zur Vorbeugung von übermäßigen Blutungen während und nach Operationen sollte das Präparat 1 bis 2 Stunden vor der Operation verabreicht werden.

Eine angemessene Dosierung sollte alle 12 – 24 Stunden wiederholt werden.
Dosierung und Dauer der Therapie richten sich nach dem klinischen Zustand des Patienten, nach Art und Ausmaß der Blutung und den VWF:RCo und FVIII:C Spiegeln.

Bei der Anwendung eines VWF Produktes sollte sich der behandelnde Arzt bewusst sein, dass eine kontinuierliche Behandlung einen übermäßigen Anstieg von FVIII:C verursachen kann. Zur Vermeidung eines unkontrollierten Anstiegs von FVIII:C nach einer 24 – 48 stündigen Behandlung sollte eine Reduzierung der Dosierung und/oder eine Verlängerung des Dosierungsintervalls in Betracht gezogen werden.

Die Dosierung bei Kindern richtet sich nach dem Körpergewicht und deshalb generell nach den gleichen Richtlinien wie für Erwachsene. Die Häufigkeit der Anwendung soll sich stets an der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall orientieren.

Für Kinder unter 6 Jahren stehen derzeit keine ausreichenden Daten zur Verfügung.

Hämophilie A:

Eine Therapie der Hämophilie A mit Haemate P ist nur in Ausnahmefällen durchzuführen:

In der Notfallmedizin kann das Präparat zur Therapie von akuten Blutungen dann eingesetzt werden, wenn eine Differentialdiagnose Hämophilie A - Von Willebrand-Erkrankung nicht unmittelbar möglich ist.

Nach Diagnose einer Hämophilie A bzw. Ausschluss der

von Willebrand-Erkrankung sollen im Falle einer länger dauernden Substitution hochgereinigt-plasmatische oder rekombinante Faktor VIII-Präparate verwendet werden.

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

Die Menge des zu verabreichenden Faktor VIII wird in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, die dem derzeitigen WHO-Standard für Faktor-VIII-Produkte entsprechen. Die Faktor-VIII-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (bezogen auf das normale Humanplasma) oder in I.E. (bezogen auf den Internationalen Standard für Faktor VIII im Plasma) angegeben.

Eine I.E. Faktor-VIII-Aktivität entspricht dem Faktor-VIII-Gehalt von 1 ml normalem Humanplasma.

Die Berechnung der benötigten Dosis an Faktor VIII basiert auf dem empirischen Ergebnis, dass 1 I.E. Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor-VIII-Aktivität im Plasma um ca. 2 % der normalen Aktivität (2 I.E./dl) anhebt. Die benötigte Dosis wird nach folgender Formel berechnet:

Erforderliche Einheiten = Körpergewicht (kg) x gewünschter Faktor-VIII-Anstieg (% oder I.E./dl) x 0,5.

Die Dosierung und Häufigkeit der Anwendung sollten sich stets an der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall orientieren.

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

Schweregrad der Blutung/Art des chirurgischen Eingriffs	Benötigter Faktor-VIII-Spiegel (% oder I.E./dl)	Häufigkeit der Dosierung (Stunden)/Dauer der Behandlung (Tage)
Blutung		
Beginnende Hämarthrosen, Muskelblutungen oder Blutungen in der Mundhöhle	20–40	Wiederholung der Infusion alle 12 bis 24 Stunden. Mind. 1 Tag, bis die Blutung (angezeigt durch Schmerz) gestillt oder bis die Wundheilung abgeschlossen ist.
Ausgedehntere Hämarthrosen, Muskelblutungen oder Hämatome	30–60	Wiederholung der Infusion alle 12 bis 24 Stunden für 3 bis 4 Tage, oder länger, bis zur Beseitigung des Schmerzzustandes und der akuten Bewegungseinschränkung.
Lebensbedrohliche Blutungen	60–100	Wiederholung der Infusion alle 8 bis 24 Stunden bis zur Aufhebung des lebensbedrohlichen Zustandes.
Chirurgische Eingriffe		

Kleinere Eingriffe einschließlich Zahnextraktion	30–60	Alle 24 Stunden, mind. 1 Tag, bis Abschluss der Wundheilung.
Größere Eingriffe	80–100 (prä- und postoperativ)	Wiederholung der Infusion alle 8 bis 24 Stunden bis zum adäquaten Abschluss der Wundheilung, dann Behandlung für mind. weitere 7 Tage zur Erhaltung einer Faktor-VIII-Aktivität von 30 % bis 60 % (I.E./dl).

Während der Behandlung sollte der Faktor-VIII-Spiegel angemessen oft bestimmt werden, um die zu verabreichende Dosis und die Häufigkeit wiederholter Infusionen zu steuern. Vor allem bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue gerinnungsanalytische Überwachung (Faktor-VIII-Aktivität im Plasma) der Substitutionstherapie unerlässlich. Einzelne Patienten können in ihrem Ansprechen auf Faktor VIII variieren, wobei unterschiedliche Werte der In-vivo-Recovery erreicht und unterschiedliche Halbwertszeiten gemessen werden.

In der Notfallmedizin kann das Präparat im Falle von Blutungen in üblichen Dosen 20 bis 40 I.E. Faktor VIII/kg Körpergewicht in Intervallen von 2 bis 3 Tagen verabreicht werden. In manchen Fällen, besonders bei jungen Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen notwendig sein.

Die Patienten sollen bezüglich einer Entwicklung von Hemmkörpern gegen Faktor VIII überwacht werden. Wenn der erwartete Spiegel der Faktor-VIII-Aktivität im Plasma nicht erreicht wird, oder wenn die Blutung nicht mit einer angemessenen Dosis beherrscht wird, soll ein Test zum Nachweis von Faktor-VIII-Hemmkörpern durchgeführt werden. Bei Patienten mit hohen Hemmkörperspiegeln kann die Faktor-VIII-Behandlung unwirksam sein und es sollten andere Behandlungsmöglichkeiten erwogen werden. Die Behandlung solcher Patienten soll von in der Behandlung von Hämophilie-Patienten erfahrenen Ärzten durchgeführt werden. Siehe auch Kapitel 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

Es liegen keine Daten aus klinischen Studien zur Dosierung von Haemate P bei Kindern vor.

Art der Anwendung

Das Produkt ist wie in Kapitel 6.6 „Hinweise für die Handhabung“ beschrieben zu lösen und sollte intravenös verabreicht werden.

Falls eine größere Menge des Faktors substituiert werden soll, kann die Gabe auch als Infusion erfolgen. Überführen Sie dazu das gelöste Produkt in ein zugelassenes Infusionssystem.

Die Injektions- oder Infusionsgeschwindigkeit sollte nicht mehr als 4 ml pro Minute betragen. Der Patient ist auf jegliche Sofortreaktionen zu beobachten. Wenn eine Reaktion erfolgt, die mit der Anwendung von Haemate P in Zusammenhang gebracht werden könnte, soll – in Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten – die Infusionsgeschwindigkeit gesenkt bzw. die Verabreichung abgebrochen werden (siehe auch Kapitel 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie bei jedem intravenös zu verabreichenden Proteinprodukt sind allergieartige Überempfindlichkeitsreaktionen möglich. Die Patienten sollen über Frühzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen informiert werden, wie z.B. quaddelartiger Hautausschlag, generalisierte Nesselsucht, Engegefühl in der Brust, Stridor, Hypotonie und Anaphylaxie. Bei Auftreten dieser Symptome soll ihnen geraten werden, die Anwendung des Produkts sofort zu unterbrechen und ihren Arzt aufzusuchen. Bei einem Schock sollen die aktuellen medizinischen Richtlinien zur Schockbehandlung beachtet werden.

Haemate P enthält bis zu 18 mg/35 mg/70 mg Natrium pro 250 IE/500 IE/1000 IE. Dies sollte bei Patienten, die eine salzarme Diät einhalten müssen, berücksichtigt werden.

Standardmethoden zur Vermeidung von Infektionskrankheiten, die im Rahmen der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln auftreten können, umfassen die Auswahl der Spender, die Prüfung jeder einzelnen Spende und jedes Plasmapools auf spezifische Marker für Infektionen sowie die Einbeziehung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Eliminierung von Viren. Trotz dieser Maßnahmen kann die Möglichkeit der Übertragung von Erregern bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln nicht vollständig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bisher unbekannte Viren und andere Pathogene.

Die getroffenen Maßnahmen werden als wirksam angesehen für umhüllte Viren, wie z.B. HIV, HBV und HCV, und für das nicht umhüllte Virus HAV.

Mit Haemate P wurden bisher keine Studien in Bezug auf eine Stabilisierung der Anzahl der CD4-Zellen insbesondere bei HIV positiven Patienten durchgeführt. Zur Prophylaxe und Therapie von HIV positiven Hämophilien Patienten wird derzeit die Anwendung von hochgereinigten oder rekombinanten Präparaten empfohlen.

Für andere, nicht-umhüllte Viren, wie z.B. Parvovirus B19, können die getroffenen Maßnahmen von eingeschränktem Wert sein.

Parvovirus B19 Infektionen können schwerwiegende Folgen für schwangere Frauen (fetale Infektion) und für Personen mit Immundefizienz oder gesteigerter Erythropoese (z.B. hämolytische Anämie) haben.

Für Patienten, die regelmäßig Präparate aus menschlichem Blut oder Plasma erhalten, wird grundsätzlich eine Impfung gegen Hepatitis A und Hepatitis B empfohlen.

Jede Verabreichung des Präparates ist mittels beigefügter Selbstklebeetikette (Name, Nummer der Herstellungscharge und Ablaufdatum des Produktes) zu dokumentieren, um jederzeit eine Verbindung zwischen dem Patienten und der Charge des Produktes herstellen zu können.

Von Willebrand Syndrom

Das Auftreten thrombotischer Ereignisse ist möglich, insbesondere bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren. Risikopatienten müssen auf Frühzeichen einer Thrombose

beobachtet werden. Eine Prophylaxe gegen venöse Thromboembolien sollte entsprechend den aktuellen Empfehlungen eingeleitet werden.

Bei der Anwendung eines VWF Produktes sollte sich der behandelnde Arzt bewusst sein, dass eine kontinuierliche Behandlung einen übermäßigen Anstieg von FVIII:C verursachen kann. Bei Patienten, die FVIII-haltige VWF-Produkte erhalten, sollten die FVIII:C Plasmaspiegel überwacht werden, um länger anhaltende, übermäßig hohe FVIII:C Plasmaspiegel, die das Risiko von thrombotischen Ereignissen erhöhen, zu vermeiden. Antithrombotische Maßnahmen sollten dabei in Betracht gezogen werden.

Patienten mit VWS, besonders Typ 3 Patienten, können neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) gegen den VWF entwickeln. Falls die erwarteten VWF:RCo Aktivitätsspiegel im Plasma nicht erreicht werden, oder falls die Blutung nicht mit einer geeigneten Dosis kontrolliert werden kann, sollte ein geeigneter Test durchgeführt werden, um das Vorliegen von VWF Inhibitoren zu bestimmen. Bei Patienten mit hohen Inhibitorspiegeln ist die Möglichkeit eines Therapieversagens gegeben, und andere therapeutische Maßnahmen sollten in Betracht gezogen werden.

Hämophilie A

Die Bildung neutralisierender Antikörper (Hemmkörper) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Hemmkörper sind gewöhnlich IgG Immunglobuline, die sich gegen die Faktor-VIII-Gerinnungsaktivität richten. Sie werden mittels modifiziertem Test in Bethesda-Einheiten (BE) pro ml Plasma quantifiziert. Das Risiko der Bildung von Hemmkörpern korreliert mit der Exposition gegenüber antihämophilem Faktor VIII, wobei das Risiko in den ersten 20 Expositionstagen am höchsten ist. In seltenen Fällen entwickeln sich Hemmkörper noch nach den ersten 100 Expositionstagen. Patienten, die mit humanem Gerinnungsfaktor VIII behandelt wurden, sollen durch geeignete klinische Beobachtung und Labortests sorgfältig bezüglich der Entwicklung von Hemmkörpern untersucht werden. Bei Patienten mit hohen Inhibitorspiegeln ist die Möglichkeit eines Therapieversagens gegeben, und andere therapeutische Maßnahmen sollten in Betracht gezogen werden. Siehe auch Kapitel 4.8 „Nebenwirkungen“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es sind bisher keine Wechselwirkungen von Haemate P mit anderen Arzneimitteln bekannt.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Reproduktionsstudien am Tier wurden mit Haemate P nicht durchgeführt.

Aufgrund des seltenen Vorkommens der Hämophilie A bei Frauen liegen keine Erfahrungen über die Anwendung von Faktor VIII während der Schwangerschaft und Stillzeit vor.

Beim von Willebrand Syndrom sind Frauen wegen der autosomalen Vererbung und aufgrund ihrer zusätzlichen Blutungsrisiken wie Menstruation, Schwangerschaft, Wehen, Geburt sowie gynäkologischer Beschwerden mehr als Männer betroffen. Publikationen berichten über die VWF Substitution zur Vorbeugung oder Therapie von akuten Blutungen. Klinische Studien zur Substitutionstherapie mit VWF in der Schwangerschaft und Stillzeit liegen jedoch nicht vor.

Daher sollte Haemate P in der Schwangerschaft und Stillzeit nur bei klarer Indikationsstellung angewendet werden.

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

Einschränkungen in Bezug auf das Führen von Kraftfahrzeugen oder Bedienen von Maschinen wurden noch nicht beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Informationen zu Unverträglichkeitsreaktionen basieren auf der Erfahrung von Spontanmeldungen. Die folgenden Standard-Kategorien von Häufigkeiten werden verwendet:

Sehr häufig	>	1/10
Häufig	>	1/100 und <1/10
Gelegentlich	>	1/1000 und <1/100
Selten	>	1/10.000 und < 1/1000
Sehr selten	<	1/10.000

- Funktionsstörungen des Immunsystems

Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergische Reaktionen (die auch Angioödem, Brennen und Stechen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost, Hautrötung mit Hitzegefühl, generalisierte Urtikaria, Kopfschmerzen, Nesselausschlag, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Zittern, Erbrechen und Stridor mit einschließen können) wurden mit sehr seltener Häufigkeit beobachtet und können sich in manchen Fällen zu schwerer Anaphylaxie (einschließlich Schock) entwickeln.

- Allgemeine Funktionsstörungen

In sehr seltenen Fällen wurde Fieber beobachtet.

- Funktionsstörungen des Blutes und des Lymphsystems

Wenn sehr hohe oder häufig wiederholte Dosen benötigt werden, wenn Inhibitoren vorliegen oder wenn es sich um prä- oder postoperative Behandlung handelt, sollten die Patienten sorgfältig auf Hinweise einer Hypervolämie beobachtet werden. Zusätzlich sollten solche Patienten mit Blutgruppen A, B und AB auf Anzeichen von intravaskulärer Hämolyse und/oder abnehmende Hämatokritwerte beobachtet werden.

Von Willebrand Syndrom

- Funktionsstörungen des Immunsystems

Patienten mit VWS, besonders Typ 3 Patienten, können sehr selten neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) gegen den VWF entwickeln. Wenn solche Hemmkörper auftreten, manifestiert sich der Zustand als unzureichende klinische Antwort. Da es sich um präzipitierende Antikörper handelt, können sie zeitgleich mit anaphylaktischen Reaktionen auftreten. Deshalb sollten Patienten mit anaphylaktischen Reaktionen auf die Anwesenheit von Inhibitoren getestet werden.

In solchen Fällen wird empfohlen, ein spezialisiertes Hämophilie-Zentrum aufzusuchen.

- Funktionsstörungen des Gefäßsystems

In sehr seltenen Fällen besteht ein Risiko von thrombotischen Ereignissen, besonders bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren.

Bei Patienten, die VWF Produkte erhalten, können länger anhaltende, übermäßig hohe FVIII:C Plasmaspiegel das Risiko von thrombotischen Ereignissen erhöhen (siehe auch Kapitel 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zur Anwendung“).

Haemophilie A

- Funktionsstörungen des Immunsystems

Patienten mit Hämophilie A können neutralisierende Antikörper (Hemmkörper) gegen Faktor VIII entwickeln. Wenn solche Hemmkörper auftreten, manifestiert sich der Zustand als unzureichende klinische Antwort. In solchen Fällen wird empfohlen, ein spezialisiertes Hämophilie-Zentrum aufzusuchen.

Die Erfahrungen aus klinischen Studien mit Haemate P bei zuvor unbehandelten Patienten (PUPs) sind sehr begrenzt. Daher können derzeit keine zuverlässigen Zahlen bezüglich des Auftretens klinisch relevanter, spezifischer Hemmkörper genannt werden.

Informationen zum Infektionsrisiko siehe Kapitel 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung mit VWF und FVIII sind bisher nicht berichtet. Dennoch kann das Risiko einer Thrombose bei einer starken Überdosierung nicht ausgeschlossen werden, besonders bei FVIII-haltigen VWF-Produkten mit einem hohen FVIII Gehalt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften:

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika: Blutgerinnungsfaktoren, Von Willebrand Faktor und Blutgerinnungsfaktor VIII in Kombination.
ATC-Code: B02BD06

Von Willebrand Syndrom

Haemate P verhält sich genauso wie der körpereigene VWF.

Zusätzlich zu seiner Funktion als Faktor VIII stabilisierendes Protein vermittelt von Willebrand Faktor die Anlagerung der Thrombozyten an den verletzten Gefäßendothelien und spielt die Hauptrolle bei der Thrombozytenaggregation.

Bei Patienten mit VWF-Mangel (VWS) führt die Verabreichung des VWF zu einer Korrektur der Blutgerinnungsstörungen in 2 Stufen:

- VWF vermittelt die Bindung der Plättchen an das Subendothelgewebe verletzter Gefäße (VWF bindet sowohl an Gefäßsubendothelgewebe als auch an die Plättchenmembran) und führt somit zu einer primären Blutstillung, was an der Verkürzung der Blutungszeit erkennbar ist. Dieser Effekt tritt unmittelbar ein und ist vorrangig abhängig vom hohen Anteil an hochmolekularen VWF-Multimeren.
- VWF führt zeitverzögert zu einer Korrektur des assoziierten FVIII-Mangels. Nach intravenöser Gabe bindet VWF an endogenen FVIII (der physiologischerweise vom Patienten selbst gebildet wird), stabilisiert diesen Faktor und verhindert somit dessen schnellen Abbau.

Deshalb bewirkt die Gabe von reinem VWF (VWF Präparat mit einem niedrigen FVIII Gehalt) nach der ersten Infusion als Nebeneffekt mit einer gewissen Verzögerung die Wiederherstellung des normalen Faktor VIII-Spiegels.

Die Gabe von FVIII-haltigen VWF-Präparaten bringt den FVIII:C Spiegel sofort nach der ersten Infusion auf ein normales Niveau.

Hämophilie A

Haemate P verhält sich genauso wie der körpereigene Faktor VIII.

Der Faktor-VIII-/von Willebrand Faktor-Komplex besteht aus 2 Proteinen (Faktor VIII und von Willebrand Faktor), die unterschiedliche physiologische Wirkungen besitzen. Bei der Behandlung hämophiler Patienten, bindet Faktor VIII an von Willebrand Faktor im Blutkreislauf des Patienten.

Aktivierter Faktor VIII agiert als Cofaktor für den aktivierten Faktor IX und beschleunigt so die Umwandlung von Faktor X in aktivierten Faktor X. Aktivierter Faktor X wiederum wandelt Prothrombin in Thrombin um. Thrombin wandelt dann Fibrinogen in Fibrin um, und ein Blutgerinnsel kann gebildet werden. Hämophilie A ist eine geschlechtsgebundene vererbare Störung der Blutgerinnung, die auf einem Mangel an Faktor VIII beruht. Als Folge davon kann es zu starken Blutungen in Gelenke, Muskeln oder innere Organe kommen, die entweder spontan oder infolge von Unfällen oder chirurgischen Eingriffen entstehen können. Durch Substitutionstherapie werden die Faktor-VIII-Plasmaspiegel angehoben und dadurch eine vorübergehende Korrektur des Faktor-Mangels sowie eine Behebung der Blutungsneigung herbeigeführt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Von Willebrand Syndrom

Die Pharmakokinetik von Haemate P wurde bei 28 Patienten mit VWS (Typ 1 n=10; Typ 2A n=10; Typ 2M n=1; Typ 3 n=7) im nicht blutenden Stadium untersucht. Die mediane Halbwertszeit von VWF:RCo (1-Kompartiment-Modell) war 7,1 Stunden (Bereich 2,9 bis 22,0 Stunden). Die mediane in vivo Recovery für die VWF:RCo Aktivität betrug 1,9 (I.E./dl)/(I.E./kg) [Bereich 0,8 bis 3,6 (I.E./dl)/(I.E./kg)]. Die mediane AUC betrug 1729 I.E./dl*h (Bereich 423 bis 8319 I.E./dl*h), die mediane MRT war 10,3 Stunden (Bereich 4,2 bis 31,8 Stunden) und die mittlere Clearance war 4,24 ml/kg/h (Bereich 0,97 bis 17,75 ml/kg/h).

Die höchsten Plasmaspiegel für VWF sind ungefähr 50 Minuten nach der Injektion messbar. Die höchsten FVIII Spiegel treten zwischen 1 und 1,5 Stunden nach der Injektion auf.

Hämophilie A

Nach intravenöser Gabe steigt die Faktor-VIII-Aktivität (FVIII:C) schnell an, gefolgt von einer zunächst schnellen und einer nachfolgend langsameren Phase der Aktivitätsabnahme. Studien bei Patienten mit Hämophilie A zeigten eine mediane Halbwertszeit von 12,6 Stunden (Bereich 5,0 bis 27,7 Stunden). Es wurde eine allgemeine mediane FVIII in vivo Recovery von 1,73 I.E./dl pro I.E./kg (Bereich 0,5 bis 4,13) erreicht. Die mediane Verweildauer (MRT) war 19,7 Stunden (Bereich 12,0 bis 40,2 Stunden), die mediane AUC war 31,2 (% * Stunden) / (I.E./kg) (Bereich 15,3 bis 62,8 (% * Stunden) / (I.E./kg)), die mediane Clearance 3,2 ml/h/kg (Bereich 1,6 – 6,5 ml/h/kg).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in Haemate P enthaltenen arzneilich wirksamen Bestandteile FVIII und von Willebrand Faktor werden aus humanem Plasma gewonnen und verhalten sich wie körpereigene Plasmabestandteile. Die einmalige Verabreichung von Haemate P an verschiedenen Tierspezies gab keine Hinweise auf toxische Auswirkungen. Präklinische Studien mit wiederholten Dosisgaben (chronische Toxizität, Kanzerogenität, Reproduktionstoxizität) können in herkömmlichen Tiermodellen nicht sinnvoll durchgeführt werden, da aufgrund der Verabreichung heterologer humaner Proteine Antikörper gebildet werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Human-Albumin, Glycin, Natriumchlorid, Natriumcitrat, NaOH und HCl (in geringen Mengen) zur Einstellung des pH-Wertes.

Beigefügtes Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke 5/10/15 ml

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.1 aufgeführten Lösungsmitteln, nicht mit anderen Arzneimitteln, Lösungs- oder Verdünnungsmitteln vermischt werden.

Es sollen nur geprüfte Injektions-/Infusions-Sets verwendet werden, da der Therapieerfolg durch Adsorption des Präparates an den Innenwänden des Infusionssets in Frage gestellt sein kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Rekonstitution ist die physiko-chemische Stabilität für 48 Stunden bei Raumtemperatur (bis max. +25 °C) belegt. Aus mikrobiologischer Sicht und da Haemate P kein Konservierungsmittel enthält, sollte das gelöste Präparat sofort verbraucht werden. Falls es nicht sofort angewendet wird, soll eine Aufbewahrung 8 Stunden bei Raumtemperatur nicht überschreiten. Nach Auflösen nicht in den Kühlschrank stellen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

Nicht einfrieren.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungsgrößen:

Packung mit *250 I.E. FVIII:C*
600 I.E. vWF:RCof

Packung mit *500 I.E. FVIII:C*
1200 I.E. vWF:RCof

Packung mit *1000 I.E. FVIII:C*
2400 I.E. vWF:RCof

Jede Packung enthält:

1 Durchstechflasche mit 10 ml (250 IE) (Glasart I, EAB) mit lyophilisiertem Pulver

1 Durchstechflasche mit 30 ml (500 IE und 1000 IE) (Glasart II, EAB) mit lyophilisiertem Pulver

1 Durchstechflasche (Glasart I, EAB) mit Wasser für Injektionszwecke (5 ml für 250 I.E.; 10 ml für 500 I.E., 15 ml für 1000 IE),

1 Filter Transfer Set 20/20, 1 Einmalspritze (5 ml für 250 I.E.; 10 ml für 500 I.E.; 20 ml für 1000 I.E.),

1 Venenpunktionsbesteck, 2 Alkoholtupfer und 1 Pflaster

Alle Gummistopfen auf den Durchstechflaschen sind latexfrei.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung


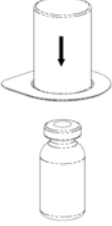
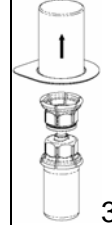
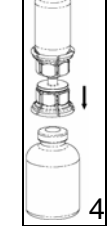


Allgemeine Hinweise

- Die Lösung sollte klar oder leicht opaleszent sein. Rekonstituiertes Produkt sollte nach der Filtration/Aufziehen der Lösung in die Spritze (siehe unten) und vor der Anwendung auf Partikel und Verfärbungen visuell überprüft werden. Auch wenn die Hinweise zur Rekonstitution sorgfältig befolgt wurden, kann die Lösung einige Flocken oder Partikel enthalten, die jedoch durch den im Mix2Vial enthaltenen Filter vollständig zurückgehalten werden. Die errechnete Dosierung wird durch das Filtrieren nicht beeinflusst. Deutlich trübe Lösungen und Lösungen mit Ausflockungen oder Niederschlag nach Filtration dürfen nicht verwendet werden.
- Zubereitung und Entnahme müssen unter aseptischen Bedingungen erfolgen.
- Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

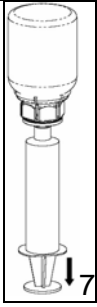
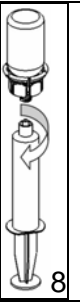
Zubereitung

Erwärmen Sie das Lösungsmittel auf Raumtemperatur. Vor dem Öffnen der Mix2Vial Packung die Flip-Off-Kappen der Lösungsmittel- und Produktflaschen entfernen und

die Stopfen mit einer aseptischen Lösung behandeln und anschließend trocknen lassen.

	 <p style="text-align: right;">1</p>	<p>1. Das Deckpapier von der Mix2Vial Packung entfernen.</p>
	 <p style="text-align: right;">2</p>	<p>2. Die Lösungsmittelflasche auf eine ebene, saubere Fläche stellen und festhalten. Das Mix2Vial Set mit der Packung greifen und mit der blauen Seite auf die Lösungsmittelflasche fest aufstecken.</p>
	 <p style="text-align: right;">3</p>	<p>3. Vorsichtig die Verpackung vom Mix2Vial Set entfernen. Dabei ist darauf zu achten, dass nur die Packung und nicht das Mix2Vial entfernt wird.</p>
	 <p style="text-align: right;">4</p>	<p>4. Die Produktflasche auf eine feste Unterlage stellen. Die Lösungsmittelflasche mit dem aufgesetzten Set herumdrehen und den transparenten Adapter auf die Produktflasche fest aufstecken. Das Lösungsmittel läuft automatisch in die Produktflasche über.</p>
	 <p style="text-align: right;">5</p>	<p>5. Die Produktflasche mit aufgesetztem Set und Lösungsmittelflasche vorsichtig schwenken, um das Produkt vollständig aufzulösen. <i>Nicht schütteln.</i></p>
	 <p style="text-align: right;">6</p>	<p>6. Mit der einen Hand die Produktseite und mit der anderen Hand die Lösungsmittelseite des Mix2Vial greifen und das Set auseinander schrauben. Luft in eine leere, sterile Spritze aufziehen. Die Produktflasche aufrecht halten, die Spritze mit dem Mix2Vial Set verbinden und die Luft in die Produktflasche injizieren.</p>

Aufziehen der Lösung in die Spritze und Anwendung

	<p>7. Den Stempel der Spritze gedrückt halten, <i>das gesamte System</i> herumdrehen und das Produkt durch langsames Zurückziehen des Stempels in die Spritze aufziehen.</p>
	<p>8. Nachdem das Produkt vollständig in die Spritze überführt ist, den Spritzenzylinder fassen (dabei den Spritzenstempel nach unten gedrückt lassen) und die Spritze vom Mix2Vial Set abdrehen.</p>

Art der Anwendung siehe Punkt 4.2.

Zur Injektion von Haemate P werden Kunststoff-Einmalspritzen empfohlen, da geschliffene Oberflächen von Glasspritzen bei derartigen Lösungen zur Verklebung neigen.

Die Lösung langsam intravenös verabreichen (siehe bei Kapitel 4.2 „Art der Anwendung“). Sorgfältig darauf achten, dass kein Blut in die mit Produkt gefüllte Spritze gelangt.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CSL Behring GmbH
 Altmannsdorfer Strasse 104
 A – 1120 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

2-00247

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

17/03/2000 / 17/03/2005

10. STAND DER INFORMATION

10/2009

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten