

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Haemate® P 250 I.E. FVIII/600 I.E. VWF Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung. Haemate® P 500 I.E. FVIII/1200 I.E. VWF Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung. Haemate® P 1000 I.E. FVIII/2400 I.E. VWF Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Flasche Haemate P 250 I.E. FVIII/600 I.E. VWF enthält nominal:
– 250 I.E. humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (FVIII).
– 600 I.E. humanen von Willebrand Faktor (VWF).
Nach Rekonstitution mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung 50 I.E./ml FVIII und 120 I.E./ml VWF. Haemate P

Eine Flasche Haemate P 500 I.E. FVIII/1200 I.E. VWF enthält nominal:
– 500 I.E. humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (FVIII).
– 1200 I.E. humanen von Willebrand Faktor (VWF).
Nach Rekonstitution mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung 50 I.E./ml FVIII und 120 I.E./ml VWF.

Eine Flasche Haemate P 1000 I.E. FVIII/2400 I.E. VWF enthält nominal:
– 1000 I.E. humanen Blutgerinnungsfaktor VIII (FVIII).
– 2400 I.E. humanen von Willebrand Faktor (VWF).
Nach Rekonstitution mit 15 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung 66,6 I.E./ml FVIII und 160 I.E./ml VWF.

Die FVIII-Aktivität (I.E.) wird mittels chromogenem Test gemäß Europäischem Arzneibuch bestimmt. Die spezifische FVIII-Aktivität von Haemate P beträgt etwa 2–6 I.E. FVIII/mg Protein.

Die VWF-Aktivität (I.E.) wird entsprechend der Ristocetin-Kofaktor-Aktivität (VWF:RCo) bestimmt, gemessen gegen den internationalen Standard für von Willebrand Faktor-Konzentrate (WHO). Die spezifische VWF-Aktivität von Haemate P beträgt etwa 5–17 I.E. VWF:RCo/mg Protein.

Haemate P wird aus menschlichem Plasma hergestellt.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:**Natrium:**

Haemate P 250 I.E. FVIII/600 I.E. VWF und Haemate 500 I.E. FVIII/1200 I.E. VWF – etwa 113 mmol/l (2,6 mg/ml).
Haemate P 1000 I.E. FVIII/2400 I.E. VWF etwa 150 mmol/l (3,5 mg/ml).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung. Weißes Pulver und klares, farbloses Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete****Von Willebrand Syndrom (VWS):**

Prophylaxe und Therapie von Blutungen oder Blutungen während Operationen, wenn die Behandlung mit Desmopressin (DDAVP) alleine nicht wirksam oder kontraindiziert ist.

Hämophilie A (kongenitaler FVIII-Mangel):

Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A.

Dieses Produkt kann in der Behandlung des erworbenen Faktor-VIII-Mangels und zur Behandlung von Patienten mit Antikörpern gegen Faktor VIII eingesetzt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

DosierungVon Willebrand Syndrom:

Es ist unbedingt darauf zu achten, die Dosierung in I.E. auf Basis des Mengenverhältnisses des VWF:RCo zu berechnen. 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.

Kinder und Jugendliche:

Die Dosierung bei Kindern richtet sich nach dem Körpergewicht und deshalb generell nach den gleichen Richtlinien wie für Er-

wachsene. Die Häufigkeit der Anwendung soll sich stets an der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall orientieren.

Hämophilie A:**Zuvor unbehandelte Patienten:**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Haemate P bei zuvor unbehandelten Patienten wurde bisher nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

Therapieüberwachung:

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. Vor allem bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue gerinnungsanalytische Überwachung (Faktor-VIII-Aktivität im Plasma) der Substitutionstherapie unerlässlich.

Die Patienten sollten bezüglich einer Entwicklung von Inhibitoren gegen Faktor VIII überwacht werden. Siehe auch Abschnitt 4.4. Es ist unbedingt darauf zu achten, die Dosierung in I.E. auf Basis des Mengenverhältnisses des FVIII:C zu berechnen.

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 bevorzugt 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.

Bedarfsbehandlung:

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 % (2 I.E./dl) der normalen Aktivität anhebt. Die benötigte Dosis wird nach folgender Formel berechnet:

Erforderliche Einheiten = Körpergewicht (kg) × gewünschter Faktor-VIII-Anstieg (% oder I.E./dl) × 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. Siehe Tabelle auf Seite 2.

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 Schmerzzu- standes und der akuten Bewegungs- einschränkung.
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).

Prophylaxe:

Bei der Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A betragen die üblichen Dosen 20 bis 40 I.E. Faktor VIII/kg Körpergewicht in Intervallen von 2 bis 3 Tagen. In manchen Fällen, besonders bei jungen Patienten, können kürzere Dosierungsintervalle oder höhere Dosen notwendig werden.

Kinder und Jugendliche:

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

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.
Das Produkt ist wie in Abschnitt 6.6 beschrieben zu lösen. Das gelöste Produkt soll vor der Anwendung auf Raum- oder Körpertemperatur angewärmt werden, und sollte langsam intravenös mit einer für den Patienten angenehmen Geschwindigkeit injiziert werden. Das Produkt sollte nach dem Überführen in die Spritze unverzüglich appliziert 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 Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

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

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen sind möglich. Falls Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, sollte den Patienten geraten werden, die Anwendung des Produkts sofort zu unterbrechen und ihren Arzt aufzusuchen. Die Patienten sollen über Frühzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen informiert werden, wie z. B. quaddelartiger Hautausschlag, generalisierte Nesselsucht, Engegefühl in der Brust, pfeifendes Atemgeräusch, Hypotonie und Anaphylaxie.

Bei einem Schock sollen die aktuellen medizinischen Richtlinien zur Schockbehandlung beachtet werden.

Haemate P enthält bis zu 70 mg Natrium pro 1000 I.E. FVIII/2400 I.E. VWF. Dies sollte bei Patienten, die eine salzarme Diät einhalten müssen, berücksichtigt werden.

Von Willebrand Syndrom

Das Auftreten thrombotischer Ereignisse inklusive Lungenembolien ist möglich, insbesondere bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren (z. B. operative Eingriffe ohne Thromboseprophylaxe, mangelnde frühzeitige Mobilisierung, Übergewicht, Überdosierung, Krebs). 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. Anti-

thrombotische 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**Inhibitoren:**

Die Bildung neutralisierender Antikörper (Inhibitoren) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Inhibitoren sind stets gegen die prokoagulatorische Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG-Immunglobuline, die in Bethesda-Einheiten (B.E.) pro ml Plasma mittels eines modifizierten Assays quantifiziert werden. Das Risiko, Inhibitoren zu entwickeln, korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung sowie der Exposition gegenüber dem Faktor VIII, wobei dieses Risiko innerhalb der ersten 20 Expositionstage am größten ist. In seltenen Fällen können sich Inhibitoren nach den ersten 100 Expositionstagen bilden.

Bei vorbehandelten Patienten (PTPs) mit mehr als 100 Expositionstagen und anamnestic bekannter Inhibitorentwicklung wurde, nach Umstellung von einem rekombinanten Faktor VIII-Produkt auf ein anderes, das Wiederauftreten von (niedrigtitrigen) Inhibitoren beobachtet. Daher wird empfohlen, alle Patienten nach jeder Umstellung auf ein anderes Produkt sorgfältig auf die Inzidenz von Inhibitoren zu testen.

Die klinische Relevanz der Inhibitorentwicklung ist abhängig vom Titer des Inhibitors, wobei niedrigtitrige Inhibitoren, die nur vorübergehend vorhanden sind oder dauerhaft niedrigtitrig bleiben, 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 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.

Virussicherheit

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 unbekannt Viren und andere Pathogene.

Die getroffenen Maßnahmen werden als wirksam angesehen für umhüllte Viren, wie z. B. das humane Immundefizienzvirus (HIV), das Hepatitis B-Virus (HBV) und das Hepatitis C-Virus (HCV) sowie für das nicht umhüllte Hepatitis A-Virus.

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 (z. B. hämolytische Anämie) haben.

Für Patienten, die regelmäßig Blutgerinnungsfaktor VIII oder von Willebrand Faktor-Präparate aus menschlichem Blut oder Plasma erhalten, wird eine Impfung gegen Hepatitis A und Hepatitis B empfohlen.

Es wird auf die Dokumentationspflicht gemäß Transfusionsgesetz hingewiesen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es sind bisher keine Wechselwirkungen von VWF und FVIII mit anderen Arzneimitteln untersucht worden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Reproduktionsstudien am Tier wurden mit Haemate P nicht durchgeführt.

Von Willebrand Syndrom

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. Aufgrund der allgemeinen Erfahrungen kann die VWF Substitution zur Vorbeugung oder Therapie von akuten Blutungen empfohlen werden. Klinische Studien zur Substitutionstherapie mit VWF in der Schwangerschaft und Stillzeit liegen jedoch nicht vor.

MedDRA Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Hypervolämie Hämolyse VWF Inhibition FVIII Inhibition	Nicht bekannt Nicht bekannt Sehr selten Gelegentlich (PTPs)* Sehr häufig (PUPs)*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen (allergische Reaktionen)	Sehr selten
Gefäßkrankungen	Thrombosen Thromboembolien	Sehr selten Sehr selten

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

Hämophilie A

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

Daher sollen VWF und FVIII in der Schwangerschaft und Stillzeit nur bei klarer Indikationsstellung angewendet werden.

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

Haemate P hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Informationen zu Unverträglichkeitsreaktionen basieren auf der Erfahrung von Spontanmeldungen.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Während der Behandlung mit Haemate P bei Erwachsenen und Heranwachsenden können die folgenden Nebenwirkungen auftreten: Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergische Reaktionen, thromboembolische Ereignisse und Fieber. Desweiteren können Patienten Inhibitoren gegen FVIII und VWF entwickeln.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die oben aufgeführte Tabelle entspricht der MedDRA Systemorganklassifikation.

Die Häufigkeiten wurden entsprechend der nachfolgenden Konventionen berechnet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ und $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$ und $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ und $< 1/1000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**• Erkrankungen 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.

• Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

In sehr seltenen Fällen wurde Fieber beobachtet.

• Erkrankungen 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, Kribbeln, Erbrechen und Stridor mit einschließen können) wurden mit sehr seltener Häufigkeit beobachtet und können sich in manchen Fällen zu schwerer Anaphylaxie (einschließlich Schock) entwickeln.

Von Willebrand Syndrom**• Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

Patienten mit VWS, besonders Typ 3 Patienten, können sehr selten neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) gegen den VWF entwickeln. Wenn solche Inhibitoren 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.

• Gefäßkrankungen

Sehr selten können Thrombosen und/oder Thromboembolien (inklusive Lungenembolien) auftreten.

Bei Patienten, die VWF Produkte erhalten, können länger anhaltende, übermäßig hohe FVIII:C Plasmaspiegel das Risiko von thrombotischen Ereignissen erhöhen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Hämophilie A**Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

Bei Patienten mit Hämophilie A, die mit Faktor VIII, einschließlich Haemate P, behandelt werden, können sich neutralisierende

rende Antikörper (Inhibitoren) entwickeln. Bei Auftreten solcher Inhibitoren wird sich dieser Zustand in einer unzureichenden klinischen Wirksamkeit manifestieren. In diesem Fall wird empfohlen, Kontakt mit einem auf Hämophilie spezialisierten Zentrum aufzunehmen.

Informationen zur Virussicherheit siehe Abschnitt 4.4.

Kinder und Jugendliche

Es wird erwartet, dass die Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern denen bei Erwachsenen entspricht.

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 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 einer Überdosierung mit VWF und FVIII sind bisher nicht berichtet. Dennoch kann das Risiko einer Thrombose bei einer äußerst hohen Dosis 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 Faktor

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 endo-

genen 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.

Faktor VIII

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 vererbte 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 Faktor

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 terminale Halbwertszeit von VWF:RCo (2-Kompartiment-Modell) war 9,9 Stunden (Bereich 2,8 bis 51,1 Stunden). Die mediane initiale Halbwertszeit beträgt 1,47 Stunden (Bereich 0,28 bis 13,86 Stunden). Die mediane in vivo Recovery für die VWF:RCo Aktivität betrug 1,9 (I.E./dl)/(I.E./kg) [Bereich 0,6 bis 4,5 (I.E./dl)/(I.E./kg)]. Die mediane AUC betrug 1664 I.E./dl*h (Bereich 142 bis 3846 I.E./dl*h), die mediane MRT war 13,7 Stunden (Bereich 3,0 bis 44,6 Stunden) und die mediane Clearance war 4,81 ml/kg/h (Bereich 2,08 bis 53,0 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.

Faktor VIII

Nach intravenöser Gabe steigt die Faktor-VIII-Aktivität (FVIII:C) schnell an, gefolgt von einer zunächst schnellen und einer nach-

folgend 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. In einer Studie war die mediane Verweildauer (MRT) 19,0 Stunden (Bereich 14,8 bis 40,0 Stunden), die mediane Fläche unter der Kurve (AUC) war 36,1 (% * Stunden)/(I.E./kg) (Bereich 14,8 bis 72,4 (% * Stunden)/(I.E./kg)), die mediane Clearance 2,8 ml/h/kg (Bereich 1,4 bis 6,7 ml/h/kg).

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten für Kinder unter 12 Jahren vor.

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.

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.

Das Produkt sollte nach dem Überführen in die Spritze unverzüglich appliziert werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Haemate P nicht über + 25 °C lagern.

Nicht einfrieren. In der geschlossenen Faltschachtel aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 250 I.E. FVIII/600 I.E. VWF enthält:

- 1 Vakuumflasche mit Pulver
 - 1 Flasche mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke
 - 1 Filter Transfer Set 20/20
- Set zur Anwendung (innere Packung):
- 1 Einmalspritze (5 ml)
 - 1 Venenpunktionsbesteck
 - 2 Alkoholtupfer
 - 1 Pflaster

Packung mit 500 I.E. FVIII/1200 I.E. VWF enthält:

- 1 Vakuumflasche mit Pulver
 - 1 Flasche mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke
 - 1 Filter Transfer Set 20/20
- Set zur Anwendung (innere Packung):
- 1 Einmalspritze (10 ml)
 - 1 Venenpunktionsbesteck
 - 2 Alkoholtupfer
 - 1 Pflaster

Packung mit 1000 I.E. FVIII/2400 I.E. VWF enthält:

- 1 Vakuumflasche mit Pulver
 - 1 Flasche mit 15 ml Wasser für Injektionszwecke
 - 1 Filter Transfer Set 20/20
- Set zur Anwendung (innere Packung):
- 1 Einmalspritze (20 ml)
 - 1 Venenpunktionsbesteck
 - 2 Alkoholtupfer
 - 1 Pflaster

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung



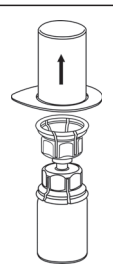
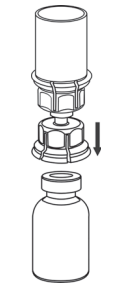
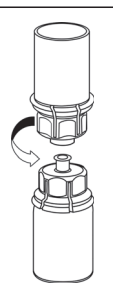

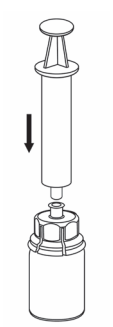
Art der Anwendung

Allgemeine Hinweise

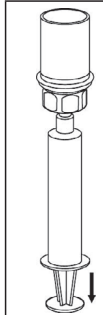
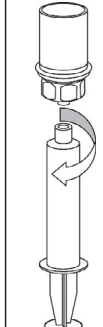
- Die Lösung sollte klar oder leicht opaleszent sein. Rekonstituiertes Produkt sollte nach der Filtration/Aufziehen der Lösung in die Spritze (siehe unten) und vor der Anwendung auf Partikel und Verfärbungen visuell überprüft werden. Auch wenn die Hinweise zur Rekonstitution sorgfältig befolgt wurden, 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.

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 antiseptischen Lösung behandeln und anschließend trocken lassen.

	1. Entfernen Sie das Deckpapier von der Mix2Vial Packung. Das Mix2Vial nicht aus dem Blister entnehmen!
	2. Die Lösungsmittelflasche auf eine ebene, saubere Fläche stellen und festhalten. Das Mix2Vial Set mit dem Blister greifen und den Dorn des blauen Adapters senkrecht in den Stopfen der Lösungsmittelflasche einstecken.
	3. Vorsichtig die Verpackung vom Mix2Vial Set entfernen, indem man den Blister am Siegelrand fasst und ihn senkrecht nach oben abzieht. Dabei ist darauf zu achten, dass nur der Blister und nicht das Mix2Vial entfernt wird.
	4. Die Produktflasche auf eine feste Unterlage stellen. Die Lösungsmittelflasche mit dem aufgesetzten Mix2Vial Set herumdrehen und den Dorn des transparenten Adapters senkrecht in den Stopfen der Produktflasche einstecken. Das Lösungsmittel läuft automatisch in die Produktflasche über.
	5. Mit der einen Hand die Produktseite und mit der anderen Hand die Lösungsmittelseite des Mix2Vial greifen und das Set vorsichtig auseinander schrauben, um eine übermäßige Schaumbildung beim Auflösen des Produktes zu vermeiden. Entsorgen Sie die Lösungsmittelflasche mit dem blauen Mix2Vial Adapter.
	6. Die Produktflasche mit dem transparenten Adapter vorsichtig schwenken, bis das Produkt vollständig gelöst ist. Nicht schütteln.
	7. Luft in eine leere, sterile Spritze aufziehen. Die Produktflasche aufrecht halten, die Spritze mit dem Luer Lock Anschluss des Mix2Vial Set verbinden und die Luft in die Produktflasche injizieren.

Aufziehen der Lösung in die Spritze und Anwendung

	8. Den Stempel der Spritze gedrückt halten, das gesamte System herumdrehen und das Produkt durch langsames Zurückziehen der Kolbenstange in die Spritze aufziehen.
	9. Nachdem die Lösung vollständig in die Spritze überführt ist, den Spritzenzylinder fassen (dabei die Kolbenstange in ihrer Position halten) und die Spritze vom transparenten Mix2Vial-Adapter abdrehen.

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 Abschnitt 4.2). Sorgfältig darauf achten, dass kein Blut in die mit Produkt gefüllte Spritze gelangt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CSL Behring GmbH
 - Emil-von-Behring-Str. 76
 35041 Marburg
 - Verkauf Deutschland
 Philipp-Reis-Str. 2
 65795 Hattersheim
 Tel.: (069) 305-8 44 37
 Fax: (069) 305-1 71 29

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Haemate® P 250 I.E. FVIII/
 600 I.E. VWF Zul.-Nr.: 2416.00.00
 Haemate® P 500 I.E. FVIII/
 1200 I.E. VWF Zul.-Nr.: 2416.01.00
 Haemate® P 1000 I.E. FVIII/
 2400 I.E. VWF Zul.-Nr.: 2416.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Erstzulassung: 07. Juni 1982
 Letzte Verlängerung der Zulassung:
 09. Juni 2002

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2019

**11. HERKUNFTSLÄNDER DES BLUT-
PLASMAS**

Belgien, Deutschland, Luxemburg, Öster-
reich, Polen, Ungarn, USA

12. VERSCHREIBUNGSSTATUS

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt