Immunate 250 I.E. FVIII/190 I.E. VWF-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoffe: Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen/Von-Willebrand-Faktor vom Menschen Eine Durchstechflasche enthält nominell 250 I.E. Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen[1]
und 190 I.E. Von-Willebrand-Faktor[2] vom Menschen (VWF:RCo).
Nach dem Auflösen enthält Immunate 250 I.E. ca. 50 I.E./ml Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen und 38 I.E./ml Von-Willebrand-Faktor vom Menschen.
Die Aktivität (I.E.) von Faktor VIII wird unter Verwendung des im Europäischen Arzneibuch beschriebenen chromogenen Assays bestimmt. Die spezifische Aktivität von Immunate beträgt 70 ± 30 I.E. FVIII/mg Protein[3]. Die Aktivität (I.E.) des VWF wird durch den im Europäischen Arzneibuch beschriebenen Ristocetin Cofaktor Assay (VWF:RCo) bestimmt.
Hergestellt aus humanem Plasma.

1 Die Faktor VIII-Aktivität wurde gegen den internationalen Standard der WHO für Faktor VIII-Konzentrate bestimmt.
2 Die Ristocetin Cofaktor Aktivität von humanem Von-Willebrand-Faktor wurde gegen den internationalen Standard der WHO für Von-Willebrand-Faktor-Konzentrate bestimmt.
3 ohne Stabilisator (Albumin): Die maximale spezifische Aktivität bei einem Verhältnis von 1:1 zwischen der Faktor-VIII-Aktivität und Von-Willebrand-Faktor-Antigen beträgt 100 I.E. Faktor VIII pro mg Protein.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
1 Durchstechflasche enthält ca. 9,8 mg Natrium.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Weißes oder blassgelbes Pulver oder bröckelige Substanz

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei angeborenem (Hämophilie A) oder erworbenem Faktor VIII-Mangel.
Therapie von Blutungen bei Patienten mit von Willebrand-Jürgens-Syndrom mit Faktor VIII-Mangel, wenn kein spezifisches von Willebrand-Präparat verfügbar ist und die alleinige Behandlung mit Desmopressin (DDAVP) nicht ausreichend oder kontraindiziert ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines in der Therapie von Gerinnungsstörungen erfahrenen Arztes eingeleitet werden.

Dosierung

Dosierung bei Hämophilie A

Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem Schweregrad des Faktor VIII-Mangels, nach Ort und Ausmaß der Blutung und dem klinischen Zustand des Patienten.
Die verabreichten Faktor VIII-Einheiten werden in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, die vom aktuellen WHO-Standard für Faktor VIII-Produkte abgeleitet sind. Die Faktor VIII- Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (relativ zu normalem menschlichen Plasma) oder in Internationalen Einheiten (relativ zum internationalen Standard für Faktor VIII im Plasma) angegeben.
Eine Internationale Einheit (I.E.) der Faktor VIII-Aktivität entspricht der Menge an Faktor VIII in 1 ml normalem menschlichen Plasma.
Die Berechnung der erforderlichen Faktor VIII-Dosis basiert auf der Erfahrung, dass 1 Internationale Einheit (I.E.) Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor VIII-Aktivität im Plasma um ca. 2% erhöht.
Die benötigte Dosis wird mit folgender Formel berechnet:
Benötigte Einheiten = Körpergewicht (kg) x gewünschter Faktor VIII Anstieg (%) x 0,5
Dosis und Häufigkeit sind entsprechend der klinischen Wirksamkeit des Produktes im Einzelfall anzupassen.

Blutungen und Operationen:

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

Grad der Blutung/Art des chirurgischen Eingriffes	***Erforderlicher Faktor VIII Plasmaspiegel (% d. Norm) (I.E./dl)***	***Häufigkeit der Dosierung (Stunden)/Behandlungsdauer (Tage)***
Blutung		

Gelenkblutung im Frühstadium, Muskelblutungen oder Blutungen im Mund.	20 – 40	Alle 12 – 24 Stunden für mind. 1 Tag, bis die Blutung, beurteilt nach Schmerzhaftigkeit, zum Stehen gekommen, oder Heilung erreicht ist.
Ausgeprägtere Gelenkblutung, Muskelblutung oder Hämatom.	30 – 60	Alle 12 – 24 Stunden für 3 – 4 Tage oder länger wiederholen, bis die Schmerzen und die akute Beeinträchtigung beseitigt sind.
Lebensbedrohliche Blutungen	60 – 100	Alle 8 – 24 Stunden wiederholen bis die Gefahr für den Patienten vorüber ist.
Chirurgischer Eingriffe Kleinere Eingriffe Einschließlich Zahnextraktion.	30 – 60	Alle 24 Stunden für mind. 1 Tag bis die Wundheilung erreicht ist.
Größere Eingriffe	80 – 100 (prä- und postoperativ)	Alle 8 – 24 Stunden bis zu angemessener Wundheilung wiederholen, dann Therapie für noch mind. 7 Tage, um eine Faktor VIII Aktivität von 30 – 60% (I.E./dl) aufrecht zu erhalten.

Dosis und Häufigkeit der Verabreichung sollen gemäß klinischem Ansprechen im Einzelfall angepasst werden. Unter bestimmten Umständen (z.B. Anwesenheit eines niedrigen Inhibitortiters) können höhere Dosierungen als die mit der Formel berechneten notwendig sein.
Während des Behandlungsverlaufes wird zur Steuerung der zu verabreichenden Dosis und der Häufigkeit der Injektionen eine geeignete Bestimmung der Faktor VIII-Plasmaspiegel angeraten. Besonders bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue gerinnungsanalytische Überwachung der Substitutionstherapie (Faktor VIII-Aktivität im Plasma) unerlässlich. Einzelne Patienten können sich in ihrer Reaktion auf Faktor VIII unterscheiden und unterschiedliche Halbwertszeiten und Recoveries aufweisen.

Kinder und Jugendliche

Da nur unzureichende klinische Daten bei Kindern unter 6 Jahren vorliegen, die noch wenig mit Faktor VIII Produkten in Berührung gekommen sind, sollte das Produkt in dieser Patientengruppe nur mit Vorsicht angewendet werden.

Langzeitprophylaxe:

Zur Langzeitprophylaxe von Blutungen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A liegen die üblichen Dosen zwischen 20 – 40 I.E. FVIII/kg Körpergewicht im Abstand von 2 – 3 Tagen. In manchen Fällen, besonders bei jüngeren Patienten, können kürzere Dosierungsabstände oder höhere Dosen erforderlich sein.

Dosierung bei von Willebrand-Jürgens-Syndrom

Für die Substitutionsbehandlung mit Immunate zur Kontrolle von Blutungen gelten dieselben Richtlinien wie für Hämophilie A.
Da Immunate, im Vergleich zum VWF einen relativ hohen Faktor VIII-Gehalt aufweist, ist zu bedenken, dass die kontinuierliche Behandlung einen exzessiven Anstieg von Faktor VIII:C verursachen kann, was zu einem erhöhten Thromboserisiko führen kann.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.
Immunate soll langsam intravenös verabreicht werden. Die Verabreichungsgeschwindigkeit sollte nicht mehr als 2 ml/min betragen.
Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

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

Nach Verabreichung von Immunate können allergische Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Patienten sollten angewiesen werden, bei Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen die Behandlung sofort abzubrechen und ihren Arzt zu konsultieren. Die Patienten sollten über die möglichen Frühzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen aufgeklärt werden, wie zum Beispiel Nesselausschlag, generalisierte Urtikaria, Hautausschlag, Flush, Juckreiz, Ödeme (einschließlich Gesichts- und Lidödeme) Engegefühl in der Brust, Atemnot, Dyspnoe, Brustschmerzen, Tachykardie, Blutdruckabfall und Anaphylaxie bis hin zum allergischen Schock. Im Fall eines Schocks soll eine Schocktherapie nach aktuellem medizinischen Standard durchgeführt werden.

Patienten mit Hämophilie A

Inhibitoren

Die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Inhibitoren) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Inhibitoren sind üblicherweise gegen die prokoagulatorische Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG Immunoglobuline, die in Bethesda Einheiten (B.E.) pro ml Plasma mittels modifiziertem Bethesda Assay quantifiziert werden. Das Risiko Inhibitoren zu entwickeln, korreliert mit der Exposition gegenüber 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 Hemmkörperbildung in der Vergangenheit wurden bei einem Faktor VIII-Produktwechsel erneut niedrig-titrige Hemmkörper beobachtet. Daher wird empfohlen Patienten nach Produktwechsel sorgfältig in Hinblick auf Inhibitorbildung zu überwachen. Patienten unter Blutgerinnungsfaktor VIII-Therapie sollten generell klinisch und laboranalytisch sorgfältig auf die Entwicklung von Inhibitoren überwacht werden. Falls die erwarteten Faktor VIII-Plasmaaktivitäten nicht erreicht werden oder die Blutung mit einer angemessenen Dosis nicht beherrscht werden kann, muss ein Inhibitortest durchgeführt werden.
Bei Patienten mit hohen Inhibitorwerten kann die Faktor VIII-Therapie möglicherweise nicht effektiv sein, sodass andere therapeutische Maßnahmen erwogen werden müssen. Diese Therapie soll nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung von Hämophilie durchgeführt werden.
Inhibitoren traten hauptsächlich bei zuvor unbehandelten Patienten (PUPs) auf.

Patienten mit von Willebrand-Jürgens-Syndrom

Inhibitoren

Patienten mit von Willebrand-Jürgens-Syndrom, insbesondere Patienten vom Typ III, können neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) gegen den Von-Willebrand-Faktor entwickeln. Wird die erwartete VWF:RCo Plasmaaktivität nicht erreicht, oder kann die Blutung mit einer angemessenen Dosis nicht beherrscht werden, soll ein geeigneter Test zur Bestimmung eines Von-Willebrand-Faktor-Inhibitors durchgeführt werden. Bei Patienten mit hohen Inhibitorwerten kann die Von-Willebrand-Faktor-Therapie möglicherweise nicht wirksam sein, sodass andere therapeutische Maßnahmen erwogen werden müssen.

Thrombotische Ereignisse

Insbesondere bei Patienten mit klinisch oder laboranalytisch bekannten Risikofaktoren können thrombotische Ereignisse auftreten. Deshalb sollen Patienten sorgfältig auf frühe Anzeichen einer Thrombose überwacht werden. Eine venöse Thromboembolie-Prophylaxe soll gemäß den aktuellen Empfehlungen durchgeführt werden. Da Immunate, im Vergleich zum VWF einen relativ hohen Faktor VIII-Gehalt aufweist ist zu bedenken, dass die kontinuierliche Behandlung einen exzessiven Anstieg von Faktor VIII:C verursachen kann. Bei Patienten unter Immunate- Therapie sollen die FVIII:C-Plasmaspiegel sorgfältig überwacht werden, um exzessive FVIII:C-Plasmaspiegel zu vermeiden, die zu einem erhöhten Risiko für thrombotische Ereignisse führen können.
Bei Personen unter natriumarmer Diät ist zu beachten, dass bei Verabreichung maximaler Tagesdosen eine Natriummenge von 200 mg überschritten werden kann.
Da nur unzureichende klinische Daten bei Kindern unter 6 Jahren vorliegen, die noch wenig mit Faktor VIII Produkten in Berührung gekommen sind, sollte das Produkt in dieser Patientengruppe nur mit Vorsicht angewendet werden.
Standardmaßnahmen zur Verhinderung von Infektionen, die durch aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln übertragen werden können, schließen die Auswahl der Spender, die Testung der Einzelspenden und der Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker und die Durchführung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Abtrennung von Viren mit ein. Trotzdem sind bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln Infektionskrankheiten durch Übertragung von Erregern - auch bislang unbekannter Natur - nicht völlig auszuschließen.
Diese Maßnahmen werden für umhüllte Viren wie z.B. Humanes Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis-B-Virus (HBV) und Hepatitis-C-Virus (HCV) sowie für das nicht umhüllte Virus Hepatitis-A-Virus HAV für wirksam erachtet. Diese Maßnahmen können bei manchen nicht umhüllten Viren, wie z.B. Parvovirus B19, eingeschränkt wirksam sein. Parvovirus B19 Infektionen können bei Schwangeren (foetale Infektion) und Personen mit Immundefekten oder gesteigerter Erythropoese (z.B. haemolytische Anämie) zu schweren Erkrankungen führen.
Wird ein aus menschlichem Plasma hergestelltes Faktor VIII-Arzneimittel wiederholt verabreicht, müssen geeignete Impfungen (Hepatitis A und B) in Betracht gezogen werden.
Im Interesse des Patienten wird dringend empfohlen, jede Verabreichung von Immunate mit Produktnamen und Chargenummer zu dokumentieren, um die Verbindung zwischen Patient und Charge herstellen zu können.
Immunate enthält blutgruppenspezifische Antikörper (anti-A und anti-B). Nach wiederholter Verabreichung in kurzen Abständen oder nach Gabe hoher Dosen kann bei Patienten der Blutgruppe A, B oder AB eine Hämolyse auftreten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Immunate durchgeführt. Wechselwirkungen von Arzneimitteln mit Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen mit anderen Arzneimitteln wurden nicht berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Reproduktionsstudien an Tieren wurden mit Faktor VIII nicht durchgeführt. Aufgrund des seltenen Auftretens von Hämophilie A bei Frauen liegen über die Anwendung von Faktor VIII in der Schwangerschaft und Stillzeit keine Erfahrungen vor. Daher soll Immunate in der Schwangerschaft und Stillzeit nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewendet werden.

Informationen zu Parvovirus B19 Infektionen siehe Abschnitt 4.4. Auswirkungen von Immunate auf die Fertilität wurden nicht nachgewiesen.

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

Es gibt keine Information zu den Auswirkungen von Immunate auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Mögliche unerwünschte Wirkungen mit Blutgerinnungsfaktor VIII Konzentraten vom Menschen: Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen (einschließlich Angioneurotisches Ödem, Brennen und Stechen an der Injektionsstelle, Schüttelfrost, Flush, generalisierte Urtikaria, Hautausschlag, Kopfschmerz, Nesselausschlag, Juckreiz, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Dyspnoe, Kribbeln, Erbrechen, Stenoseatmung) wurden selten berichtet und können sich in Einzelfällen bis zu schweren anaphylaktischen Reaktionen (einschließlich Schock) entwickeln. Den Patienten soll angeraten werden bei Auftreten dieser Symptome Ihren Arzt zu kontaktieren (seine Abschnitt 4.4).

Patienten mit Hämophilie A können neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) gegen Faktor VIII bilden. Dieser Zustand manifestiert sich in einer unzureichenden klinischen Antwort. In diesen Fällen wird empfohlen ein Hämophilie-Zentrum aufzusuchen.

Patienten mit von Willebrand-Jürgens-Syndrom, insbesondere Patienten vom Typ III, können in sehr seltenen Fällen neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) gegen den Von-Willebrand- Faktor bilden. Das Auftreten dieser Inhibitoren manifestiert sich in einer unzureichenden klinischen Antwort. Diese Inhibitor-Bildung kann in engem Zusammenhang mit anaphylaktischen Reaktionen stehen. Daher sollen Patienten mit anaphylaktischen Reaktionen sorgfältig auf das Vorliegen eines Inhibitors untersucht werden. In all diesen Fällen wird empfohlen ein Hämophilie-Zentrum aufzusuchen.

Nach Verabreichung hoher Dosen kann bei Patienten der Blutgruppe A, B oder AB eine Hämolyse auftreten.

Zur Sicherheitsinformation in Hinblick auf übertragbare Erreger siehe Punkt 4.4.

Unerwünschte Wirkungen, die im Rahmen von Klinischen Prüfungen und der Post- Marketing Überwachung von Immunate beobachtet wurden:

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Untenstehende Tabelle basiert auf den Systemorganklassen und den bevorzugten Begriffen der MedDRA-Klassifizierung.

Die Häufigkeit wurde nach den folgenden Kriterien angegeben: 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) und sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Von allen in untenstehender Tabelle gelisteten Nebenwirkungen wurde nur die Überempfindlichkeit in einer klinischen Studie berichtet. Alle anderen wurden im Rahmen der Post-Marketing Überwachung beobachtet.

MedDRA Systemorganklasse	***Nebenwirkung***	***Häufigkeit***
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Gelegentlich*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Faktor VIII Inhibitoren	Nicht bekannt
	Gerinnungsstörungen	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Unruhe	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Parästhesie	Nicht bekannt
	Schwindel	Nicht bekannt
	Kopfschmerzen	Nicht bekannt
Augenerkrankungen	Konjunktivitis	Nicht bekannt
Herzerkrankungen	Tachykardie	Nicht bekannt
	Palpitationen	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Hypotonie	Nicht bekannt
	Flush	Nicht bekannt

	Blässe	Nicht bekannt
Erkrankungen der	Dyspnoe	Nicht bekannt
Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Husten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	Nicht bekannt
	Übelkeit	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Urtikaria	Nicht bekannt
	Hautausschlag (einschließlich erythematöser und papulärer Ausschlag)	Nicht bekannt
	Pruritus	Nicht bekannt
	Erythem	Nicht bekannt
	Hyperhidrose	Nicht bekannt
	Neurodermitis	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Myalgie	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Brustschmerzen	Nicht bekannt
	Engegefühl in der Brust	Nicht bekannt
	Ödeme (einschließlich periphere, Lid- und Gesichtsödeme)	Nicht bekannt
	Fieber	Nicht bekannt
	Schüttelfrost	Nicht bekannt
	Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Brennen)	Nicht bekannt
	Schmerzen	Nicht bekannt

* 1 Überempfindlichkeitsreaktion bei 329 Infusionen in einer klinischen Studie mit 5 Patienten

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko- Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen: Österreich: Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5 , AT-1200 Wien, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: http://www.basg.gv.at/.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Thromboembolische Ereignisse können auftreten, siehe Abschnitt 4.4.
Bei Patienten der Blutgruppe A, B oder AB kann eine Hämolyse auftreten, siehe Abschnitt 4.4.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika, Von-Willebrand-Faktor und Gerinnungsfaktor VIII in Kombination.
ATC-Code: B02BD06.
Der Faktor VIII/Von-Willebrand-Faktor-Komplex besteht aus zwei Molekülen (Faktor VIII und Von-Willebrand-Faktor) mit unterschiedlichen physiologischen Funktionen. Wird einem hämophilen Patienten Faktor VIII infundiert, so bindet er sich an den Von-Willebrand-Faktor im Blutkreislauf.
Der aktivierte Faktor VIII wirkt als Cofaktor für den aktivierten Faktor IX und beschleunigt die Bildung von aktiviertem Faktor X aus Faktor X. Der aktivierte Faktor X wandelt Prothrombin in Thrombin um. Dieses setzt dann Fibrin aus Fibrinogen frei und die Gerinnselbildung kann erfolgen. Hämophilie A ist eine geschlechtsgebundene erbliche Störung der Blutgerinnung aufgrund erniedrigter Faktor VIII:C Spiegel. Dies führt, entweder spontan oder in Folge unfallbedingter oder chirurgischer Traumata, zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen. Durch die Substitutionstherapie wird der Faktor VIII-Plasmaspiegel erhöht, wodurch eine vorübergehende Korrektur des Faktor VIII-Mangels und der Blutungsneigung erfolgt.
Der Von-Willebrand-Faktor (VWF) vermittelt, zusätzlich zu seiner Rolle als Faktor VIII stabilisierendes Protein, die Adhäsion von Thrombozyten an den Orten einer Gefäßverletzung und ist an der Thrombozytenaggregation beteiligt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Alle pharmakokinetischen Parameter von Immunate wurden bei Personen mit schwerer Haemophilie A (Faktor VIII Spiegel ≤1%) erhoben. Die Analyse der Plasmaproben erfolgte in einem Zentrallabor unter Verwendung des chromogenen Faktor VIII Assay. Die pharmakokinetischen Parameter einer Crosso-

ver Studie mit Immunate von 18 vorbehandelten Patienten (PTP), die älter als 12 Jahre waren, sind in untenstehender Tabelle zusammengefasst.
Zusammenfassung der pharmakokinetischen Eigenschaften von Immunate bei 18 Patienten mit schwerer Haemophilie A (Dosis = 50 I.E./kg):

Parameter	***Mittelwert***	***SD***	***Median***	***90% CI***
$AUC_{0-\infty}$ ([I.E.xh]/ml)	12,2	3,1	12,4	11,1 bis 13,2
C_{max} (I.E./ml)	1,0	0,3	0,9	0,8 bis 1,0
T_{max} (h)	0,3	0,1	0,3	0,3 bis 0,3
Terminale Halbwertszeit (h)	12,7	3,2	12,2	10,8 bis 15,3
Clearance (ml/h)	283	146	232	199 bis 254
Mittlere Verweilzeit (h)	15,3	3,6	15,3	12,1 bis 17,2
V_{ss} (ml)	4.166	2.021	3.613	2.815 bis 4.034
Incremental Recovery ([I.E./ml]/				
[I.E./kg])	0,020	0,006	0,019	0,016 bis 0,020

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Der in Immunate enthaltene humane Blutgerinnungsfaktor VIII ist ein physiologischer Bestandteil des menschlichen Plasmas und verhält sich wie der körpereigene Blutgerinnungsfaktor VIII.
Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, lokalen Verträglichkeit und Immunogenität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver: Humanalbumin, Glycin, Natriumchlorid, Natriumcitrat, Lysinhydrochlorid, Calciumchlorid.
Lösungsmittel: sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.
Da ein Ausbleiben des Behandlungserfolges als Folge einer Adsorption von Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen an der inneren Oberfläche einiger Infusionsbestecke auftreten kann, sollte nur das beigepackte Infusionsset verwendet werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.
Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 3 Stunden bei Raumtemperatur nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung dennoch unmittelbar verwendet werden, außer die Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung schließt das Risiko einer mikrobiologischen Kontamination aus (kontrollierte und validiert aseptische Umgebung). Wird die gebrauchsfertige Lösung nicht unverzüglich verwendet, liegen Lagerbedingungen und -zeit in der Verantwortung des Anwenders. Gebrauchsfertige Lösung darf nicht in den Kühlschrank zurückgestellt werden.
Das Produkt kann einmalig bis zu 6 Monaten innerhalb der Laufzeit bei Raumtemperatur (höchstens 25° C) gelagert werden. Der Beginn der Lagerung bei Raumtemperatur ist auf der Produktschachtel einzutragen. Nach Lagerung bei Raumtemperatur darf Immunate nicht mehr in den Kühlschrank zurückgegeben werden, sondern ist unmittelbar zu verbrauchen oder zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kühl lagern und transportieren (2° C – 8° C). Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver und Lösungsmittel befinden sich in Einzeldosis-Durchstechflaschen aus Glas, Ph. Eur. (Pulver: hydrolytische Klasse II; Lösungsmittel: hydrolytische Klasse I) mit Gummistopfen aus Butylkautschuk, Ph. Eur.
Packungsinhalt:
1 Durchstechflasche Immunate 250 I.E. FVIII/190 I.E. VWF
1 Durchstechflasche mit sterilisiertem Wasser für Injektionszwecke (5 ml) 1 Transfer/Filterset
1 Einmalspritze (5 ml)
1 Einmalnadel
1 Infusionsset
Packungsgröße: 1 x 250 I.E. FVIII/190 I.E. VWF

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zur Rekonstitution nur das beigepackte Verabreichungsset verwenden. Immunate soll erst unmittelbar vor der Verabreichung aufgelöst werden. (Die Lösung enthält keine Konservierungsmittel).
Vor Verabreichung soll das rekonstituierte Arzneimittel visuell auf sichtbare Teilchen und Verfärbung überprüft werden. Die Lösung soll klar oder leicht opaleszent sein. Trübe Lösungen oder solche mit Niederschlag sind zu verwerfen.
Es wird empfohlen, einen implantierten venösen Zugang vor und nach der Verabreichung von Immunate mit einer isotonen, salinen Lösung zu spülen.

Auflösung des Pulvers zur Herstellung einer Injektionslösung:

Auf aseptische Arbeitsweise achten!

1. Lösungsmittel (sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke) in der ungeöffneten Lösungsmitteldurchstechflasche auf Raumtemperatur (höchstens 37°C) erwärmen.
2. Schutzkappen von Pulver- und Lösungsmitteldurchstechflasche entfernen (Fig. A) und die Gummistopfen beider Durchstechflaschen reinigen.
3. Transferset mit der gewellten Seite auf die Lösungsmitteldurchstechflasche setzen und eindrücken (Fig. B).
4. Schutzhülle von der anderen Seite des Transfersets abziehen. Freies Kanülenende nicht berühren!
5. Transferset mit aufgesetzter Lösungsmitteldurchstechflasche von oben in die Pulverdurchstechflasche einstechen (Fig. C). Durch das in der Pulverdurchstechflasche bestehende Vakuum wird das Lösungsmittel angesaugt.
6. Nach etwa 1 Minute Transferset samt Lösungsmitteldurchstechflasche von der Pulverdurchstechflasche abziehen (Fig. D). Da sich die Zubereitung schnell löst, ist - wenn überhaupt - nur ein leichtes Schwenken der Pulverdurchstechflasche erforderlich. Den Inhalt der Pulverdurchstechflasche nicht schütteln. Die Pulverdurchstechflasche erst unmittelbar vor der Entnahme des Inhaltes umdrehen.
7. Die gebrauchsfertige Lösung nach dem Auflösen und vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüfen. Auch wenn die Auflösungsvorschrift strikt befolgt wird, können fallweise wenige kleine Partikel sichtbar sein. Das beigepackte Filterset entfernt diese Partikel. Die auf der Packung angegebene Konzentration des arzneilich wirksamen Bestandteils wird dadurch nicht reduziert.

Anwendung:

Auf aseptische Arbeitsweise achten!

1. Um zu verhindern, dass vom Stopfen ausgestochene Gummipartikel mit dem Arzneimittel verabreicht werden (Gefahr von Mikroembolien) ist zur Entnahme der gelösten Zubereitung das beigepackte Filterset zu benutzen. Filterset auf die beigepackte Einmalspritze setzen und in den Gummistopfen einstechen (Fig. E)
2. Durch zwischenzeitliches Lockern der Spritze vom Filterset wird die Pulverdurchstechflasche belüftet, wodurch eventuell entstandener Schaum zusammenfällt. Daraufhin die Injektionslösung durch das Filterset in die Spritze aufziehen (Fig. F).
3. Das Filterset von der Spritze abziehen und die Lösung langsam mit dem beigepackten Infusionsset (bzw. Einmalnadel) intravenös verabreichen (maximale Injektionsrate: 2 ml pro Minute).

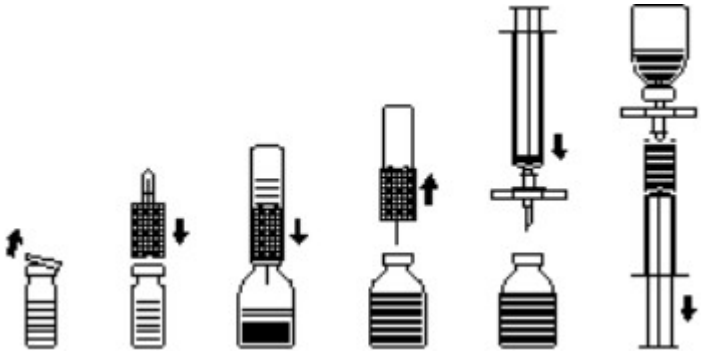

Fig. A Fig. B Fig. C Fig. D Fig. E Fig. F

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

Baxter AG
Industriestraße 67

A-1221 Wien

8. Zulassungsnummer

2–00204

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

16. Oktober 1997 / 16. Oktober 2012

10. Stand der Information

Februar 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.